

520, 282

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 4 日 (04.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/018445 A1

(51) 国際特許分類: C07D 307/935, C07C 29/74, 31/125, C07B 57/00 // C07M 7/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010643

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 22 日 (22.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-244371 2002 年 8 月 23 日 (23.08.2002) JP  
特願2002-244374 2002 年 8 月 23 日 (23.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ゼオン株式会社 (ZEON CORPORATION) [JP/JP]; 〒100-8323 東京都千代田区丸の内二丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

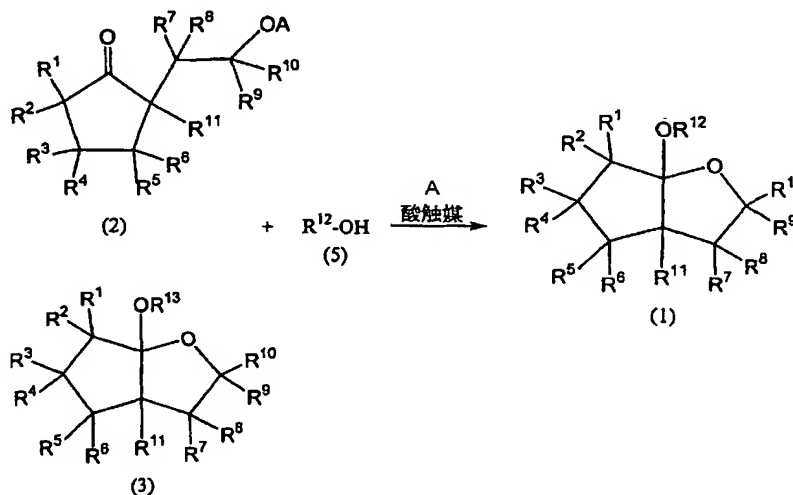
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 坂本 圭 (SAKAMOTO, Kei) [JP/JP]; 〒100-8323 東京都千代田区丸の内二丁目6番1号 日本ゼオン株式会社内 Tokyo (JP). 中野 靖之 (NAKANO, Yasuyuki) [JP/JP]; 〒100-8323 東京都千代田区丸の内二丁目6番1号 日本ゼオン株式会社内 Tokyo (JP). 近藤 佳久 (KONDOU, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒100-8323 東京都千代田区丸の内二丁目6番1号 日本ゼオン株式会社内 Tokyo (JP). 山田 俊郎 (YAMADA, Toshiro) [JP/JP]; 〒100-8323 東京都千代田区丸の内二丁目6番1号 日本ゼオン株式会社内 Tokyo (JP). 根本 尚夫 (NEMOTO, Hisao) [JP/JP]; 〒770-8079 徳島県徳島市八万町大坪232-1 Tokushima (JP).

(74) 代理人: 大石 治仁 (OISHI, Haruhito); 〒101-0048 東京都千代田区神田司町2丁目17番地 トウセン神田司町ビル6階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: 2-OXABICYCLO[3.3.0]OCTANE COMPOUNDS, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, OPTICAL RESOLVER, METHOD OF SEPARATING DIASTEREOMER MIXTURE, AND METHOD OF OPTICALLY RESOLVING ALCOHOL

(54) 発明の名称: 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物、その製造方法、光学分割剤、ジアステレオマー混合物の分離方法及びアルコールの光学分割方法



A...ACID CATALYST

(57) Abstract: 2-Oxabicyclo[3.3.0]octane compounds represented by the following formula (1) (compound (1)); an optical resolver comprising at least one of the compounds (1); a process for producing the compounds (1) which comprises reacting a compound (2) or compound (3) with an alcohol (5) in the presence of an acid catalyst; a method of separating a diastereomer mixture of a compound (1); and a method of optically resolving an alcohol with the optical resolver. (2) + (5) → (1) (3) [In the formulae, R<sup>1</sup> to R<sup>10</sup> each represents hydrogen, etc.; R<sup>11</sup> represents alkyl, etc.; R<sup>12</sup> represents a hydrocarbon group, etc.; R<sup>13</sup> represents a hydrocarbon group, etc.; and A represents acetyl, etc.]

[続葉有]

WO 2004/018445 A1



(81) 指定国 (国内): CN, KR, US.

添付公開書類:

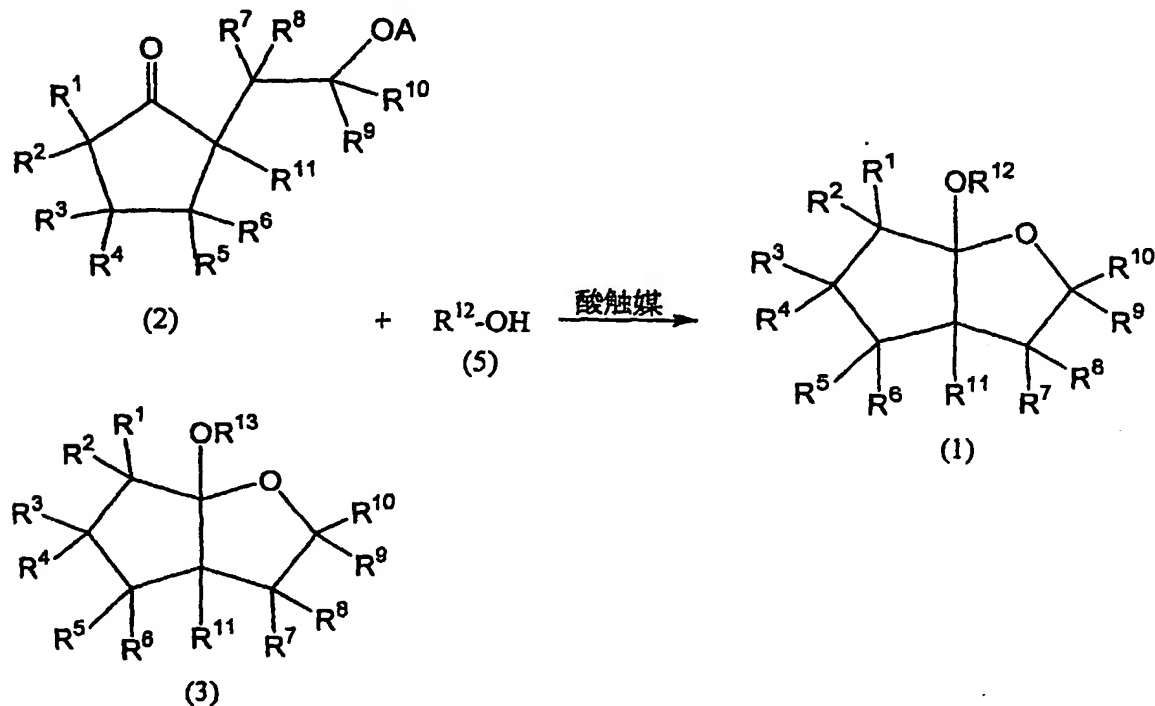
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下記式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3.3.0] オクタン化合物 (化合物 (1))、化合物 (1) の少なくとも 1 種からなる光学分割剤、酸触媒の存在下、化合物 (2) 又は化合物 (3) とアルコール (5) とを反応させる化合物 (1) の製造方法、化合物 (1) のジアステレオマー混合物の分離方法、及び前記光学分割剤を用いるアルコールの光学分割方法である。



[式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>10</sup> は水素原子等を表し、R<sup>11</sup> はアルキル基等を表し、R<sup>12</sup> は炭化水素基等を表し、R<sup>13</sup> は炭化水素基等を表し、A はアセチル基等を表す。]

## 明 細 書

2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物、その製造方法、光学分割剤、ジアステレオマー混合物の分離方法及びアルコールの光学分割方法

### 技術分野

本発明は、光学分割剤として有用な 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン骨格の 1 位に酸素原子を介して炭化水素基が、5 位に水素原子、アルコキシカルボニル基等の種々の置換基がそれぞれ結合してなる化合物（以下、「2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物」という。）、その製造方法、光学分割剤、ジアステレオマー混合物の分離方法、及びこの光学分割剤を用いるアルコールの光学分割方法に関する。

### 背景技術

医薬品や農薬品、香料、甘味料等の生理活性物質には、不斉炭素原子を有するアルコール又はアルコールの部分構造をもつ化合物（以下、単に「アルコール類」という。）が多い。このような化合物には光学異性体が存在し得るが、これらの光学異性体間では生理活性の強度が大きく異なったり、全く異なる性質の生理活性が発現される場合がある。従って、アルコール類の光学異性体混合物を簡便かつ確実に分離する方法の開発が望まれている。

アルコール類の光学分割を行った例としては、Synlett., (6), 862 (2000) や J. Org. Chem., 64, 2638 (1999) 等に、天然の光学活性環境（例えば、エステル化酵素や加水分解酵素を含む臓物の臓器）を用いて、光学異性体の一方のみをアルコールのままにして、他方をエステル誘導体に変換して光学分割する方法が記載されている。しかしながら、こうした酵素は化学的安定性、特に熱的安定性に乏しく、高温下で使用する事ができず、しかも高価で大量入手が困難であることから、一般性及び汎用性に欠けるといふ問題がある。

また、Tetrahedron Lett., 35, 4397 (1994) に

は、不斉炭素原子を有するカルボン酸とアルコールとを縮合させてエステルにした後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりそれぞれのジアステレオマーに分離できたという報告例がある。この例は、原理的にアルコールの光学分割法と考えることができる。

しかしながら、分離度の高いジアステレオマー混合物が生成するか否かに一般通則や原理はなく、この方法は、一般性及び汎用性に欠けるという問題点がある。また、自然分晶等のように光学活性な外部要因をまったく与えずに2つの光学異性体同士が分離できるケースは稀であり、まして分離のための一般通則等は存在しない。従って、アルコール等の光学異性体混合物を光学分割することができるか否かの予想、あるいはその実現性は殆どのケースにおいて非常に困難である。

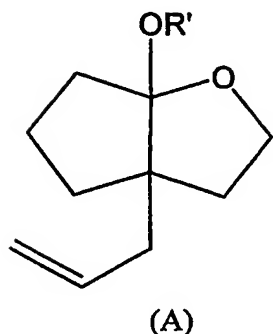
本発明は、かかる実情に鑑みてなされたものであり、アルコール等の光学異性体混合物の光学分割剤となり得る新規な2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物、その製造方法、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の少なくとも1種からなる光学分割剤、ジアステレオマー混合物の分離方法、及びこの光学分割剤を用いるアルコールの光学分割方法を提供することを課題とする。

### 図面の簡単な説明

第1図は、本発明に用いる擬似移動層型クロマト分離装置での液の流れを示す概念図である。

### 発明の開示

本発明者らは、先に、式(A)

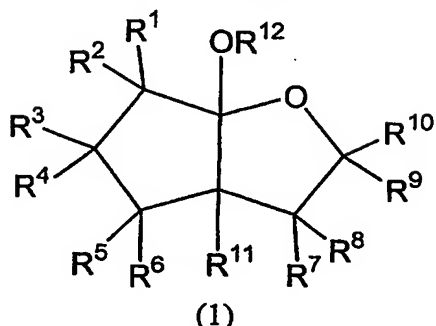


(式中、R' はメチル基等を表す。) で表される 1-アルコキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン等がアルコールの光学異性体混合物の光学分割剤となり得ることを報告している (WO 02/072505 (PCT/JP 02/01644))。

本発明者らは、式 (A) で表される化合物の類縁体として、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン環の 5 位に種々の置換基が結合した 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物を得るべく鋭意検討した。その結果、原料として、シクロペンタノンの 2 位に 2-アセトキシエチル基と、水素原子又はアルコキシカルボニル基等の置換基とを有するシクロペンタノン化合物を用い、この化合物とアルコールとを酸触媒の存在下に反応させることにより、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン環の 5 位が水素原子やアルコキシカルボニル基等である、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物を効率よく得ることができること、及びこのものがアルコール等の光学異性体混合物の光学分割剤となり得ることを見出した。

また本発明者らは、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン環の 1 位に、酸素原子を介して、置換基を有していてもよいキラルな炭化水素基が結合した 1-アルコキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物を、擬似移動層型クロマトグラフィー又は蒸留法により、それぞれのジアステレオマーに効率よく分離することができること、及び分離したジアステレオマーを用いることにより、分子内に不斉炭素原子を有するアルコールの光学分割が可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

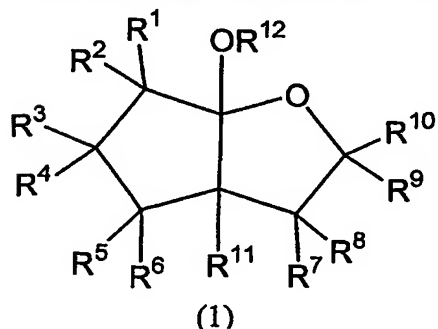
かくして本発明の第 1 によれば、式 (1)



〔式中、 $R^{1 \sim 10}$  はそれぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基を表し、 $R^{11}$  は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリーロキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよいアルケニル基を表し、 $R^{12}$  は、置換基を有していてもよい炭化水素基（ただし、 $R^{11}$  が置換基を有していてもよいアルケニル基の場合は、 $R^{12}$  はキラルである。）を表す。〕で表される2-オキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン化合物が提供される。

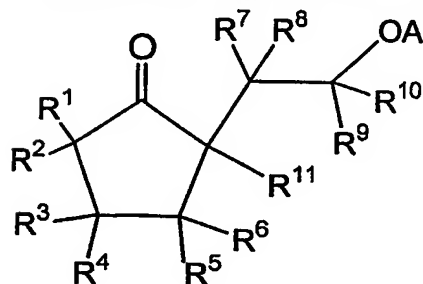
本発明の 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物においては、R<sup>1</sup><sub>2</sub>が、置換基を有していてもよいキラルな 2 級炭化水素基であるのが好ましく、橋架け構造を有するキラルな 2 級炭化水素基、又はアルコキシカルボニル基で置換されたキラルな 2 級アルキル基であるのがより好ましい。

本発明の第2によれば、式（1）



〔式中、 $R^1 \sim R^{10}$  はそれぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 20 のアルキル基を表し、 $R^{11}$  は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリーロキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよいアルケニル基を表し、 $R^{12}$  は、置換基を有していてもよい炭化水素基（ただし、 $R^{11}$  が置換基を有していてもよいアルケニル基の場合は、 $R^{12}$  はキラルである。）を表す。〕で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物の少なくとも 1 種からなる光学分割剤が提供される。

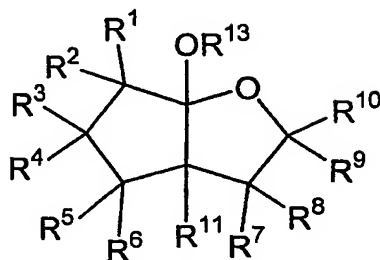
本発明の第 3 によれば、式 (2)



(2)

（式中、 $R^1 \sim R^{11}$  は前記と同じ意味を表し、A は水素原子又は水酸基の保護基を表す。）で表されるシクロペンタノン化合物と、式： $R^{12}OH$ （式中、 $R^{12}$  は前記と同じ意味を表す。）で表される光学活性アルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする、前記式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物の製造方法が提供される。

本発明の第 4 によれば、式 (3)



(3)

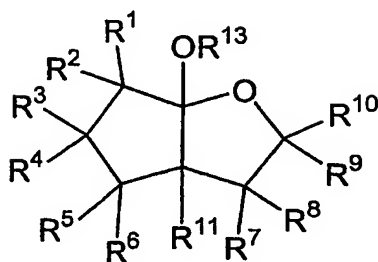
(式中、 $R^1 \sim R^{11}$  は前記と同じ意味を表し、 $R^{13}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物と、式:  $R^{12}OH$  ( $R^{12}$  は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする、前記式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物の製造方法が提供される。

本発明の第 5 によれば、本発明の式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物のジアステオマー混合物を、擬似移動層型クロマトグラフィーにより、それぞれのジアステレオマーに分離することを特徴とする、前記式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物のジアステレオマー混合物の分離方法が提供される。

本発明の第 6 によれば、本発明の式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物のジアステオマー混合物を蒸留することにより、それぞれのジアステレオマーに分離することを特徴とする、前記式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物のジアステレオマー混合物の分離方法が提供される。

本発明の第 7 によれば、本発明の式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物のジアステオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程と、

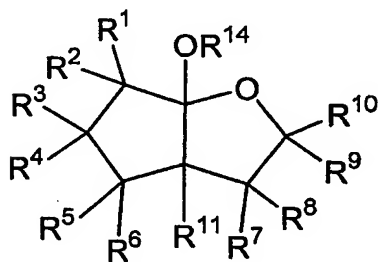
分離したジアステレオマーと、式:  $R^{13}OH$  ( $R^{13}$  は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより、式 (3)



(3)

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$  は前記と同じ意味を表し、 $R^{13}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物を得る工程と、

前記式 (3) で表される化合物と、式:  $R^{14} OH$  [ $R^{14}$  は、不斉炭素原子を有する (置換基を有していてもよい) 炭化水素基を表す。] で表されるアルコールの光学異性体混合物とを酸触媒の存在下に反応させることにより、式 (4)



(4)

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$  及び  $R^{14}$  は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物のジアステレオマー混合物を得る工程と、

得られたジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程と、

分離したジアステレオマーと、式:  $R^{15} OH$  ( $R^{15}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより、式:  $R^{14} OH$  で表される光学活性アルコールを得る工程とを有する、式:  $R^{14} OH$  ( $R^{14}$  は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールの光学分割方法が提供される。

本発明のアルコールの光学分割方法においては、前記式 (4) で表される化合

物のジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程が、該ジアステレオマー混合物を擬似移動層型クロマトグラフィーにより、それぞれのジアステレオマーに分離するものであるか、該ジアステレオマー混合物を蒸留することにより、それぞれのジアステレオマーに分離するものであるのが好ましい。

本発明のアルコールの光学分割方法は、前記分離した式（４）で表される化合物のジアステレオマーと、式： $R^{1\ 3}OH$ （ $R^{1\ 3}$ は前記と同じ意味を表す。）で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより、式： $R^{1\ 4}OH$ （ $R^{1\ 4}$ は前記と同じ意味を表す。）で表される光学活性アルコール及び前記式（３）で表される化合物を単離し、単離した式（３）で表される化合物をアルコールの光学分割剤として再利用するものであるのが好ましい。

### 発明を実施するための最良の形態

以下本発明を、１）２－オキサビシクロ〔３．３．０〕オクタン化合物、２）２－オキサビシクロ〔３．３．０〕オクタン化合物の製造方法、３）光学分割剤、４）ジアステレオマー混合物の分離方法、及び５）アルコールの光学分割方法に項分けして詳細に説明する。

#### １）２－オキサビシクロ〔３．３．０〕オクタン化合物

本発明の第１は、前記式（１）で表される２－オキサビシクロ〔３．３．０〕オクタン化合物である。

前記式（１）中、 $R^1 \sim R^{1\ 0}$ はそれぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数１～２０のアルキル基を表す。

炭素数１～２０のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*－プロピル基、イソプロピル基、*n*－ブチル基、*sec*－ブチル基、イソブチル基、*n*－ペンチル基、*n*－ヘキシル基、*n*－オクチル基、*n*－ノニル基、*n*－デシル基等が挙げられる。また、その置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基等のアルキルチオ基；フッ素、塩素等のハロゲン原子；フェニル基、２－クロロフェニル基

、3-メトキシフェニル基、4-メチルフェニル基等の置換基を有していてもよいフェニル基；等が挙げられる。これらの中でも、入手及び製造が容易であることから、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素原子又はメチル基であるのが好ましく、 $R^1 \sim R^{10}$ のすべてが水素原子であるのが特に好ましい。

$R^{11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよいアルケニル基を表す。 $R^{11}$ が水素原子以外の場合、 $R^{11}$ の総炭素数は1～20であることが好ましい。

前記 $R^{11}$ のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、エチニル基、プロパルギル基、1-ブチニル基等が挙げられる。

シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

シクロアルケニル基としては、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロオクテニル基等が挙げられる。

またアリール基としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられる。

前記アルキル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基及びアリール基の置換基としては、酸に対して安定なものであれば特に制限されない。例えば、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、アシル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、フェニル基、ヘテロ環基等が挙げられる。これらの置換基の置換位置は特に制限されず、同一又は相異なって複数個が炭

化水素基に結合していてもよい。

前記置換基を有していてもよいアシル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基等が挙げられる。

アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基、*n*-ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

アルケニルオキシカルボニル基としては、ビニルオキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、メタリルオキシカルボニル基、2-ペンテニルオキシカルボニル基、2-ヘキセニルオキシカルボニル基等が挙げられる。また、アリールオキシカルボニル基としては、例えば、フェノキシカルボニル基、1-ナフチルオキシカルボニル基、2-ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

前記アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基及びアリールオキシカルボニル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基等が挙げられる。これらの置換基の置換位置は特に制限されず、同一又は相異なって複数個が結合していてもよい。

アルケニル基としては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、メタリル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、1-ヘプテニル基、2-ヘプテニル基、5-ヘプテニル基、1-オクテニル基、3-オクテニル基、5-オクテニル基等が挙げられる。

アルケニル基の置換基は、酸触媒に対して安定なものであれば特に制限されない。例えば、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アシル基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基等が挙げられる。これらの置換基の置換位置は特に制限されず、同一又は相異なって複数個が結合していてもよい。

置換基を有していてもよいアルケニル基の具体例としては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、メタリル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、2-エチル-2-ブテニル基等のアルケニル基；シンナミル基、4-クロロシンナミル基、2-メチルシンナミル基等が挙げられる。

これらの中でも、入手及び製造が容易であること等の理由から、 $R^{1,1}$  は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニル基が好ましく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、又は炭素数2～6のアルケニル基がより好ましく、水素原子、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、2-プロペニル基が特に好ましい。

$R^{1,2}$  は、置換基を有していてもよい炭化水素基、好ましくは置換基を有していてもよい炭素数1～20の炭化水素基を表す。この炭化水素基は、1級、2級及び3級炭化水素基のいずれであってもよい。

$R^{1,2}$  の炭化水素基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、橋かけ構造（環状構造の隣り合わない2点を1個以上の原子で橋をかけた構造）を有する炭化水素基等が挙げられる。

$R^{1,2}$  のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*

ーペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*ーヘキシル基、イソヘキシル基、*n*ーヘプチル基、*n*ーオクチル基、*n*ーノニル基、*n*ーデシル基、*n*ーウンデシル基、*n*ードデシル基等が挙げられる。アルケニル基としては、例えば、1ープロペニル基、2ープロペニル基、1ーブテニル基、2ーブテニル基、3ーブテニル基、1ーペンテニル基、2ーペンテニル基、3ーペンテニル基、4ーペンテニル基、1ーヘキセニル基、2ーヘキセニル基、3ーヘキセニル基、4ーヘキセニル基、5ーヘキセニル基、1ーヘプテニル基、2ーヘプテニル基、5ーヘプテニル基、6ーヘプテニル基、1ーオクテニル基、2ーオクテニル基、4ーオクテニル基、7ーオクテニル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、1ープロピニル基、2ープロピニル基、1ーブチニル基、2ーブチニル基、3ーブチニル基、1ーペンチニル基、2ーペンチニル基、4ーペンチニル基、1ーヘキシニル基、2ーヘキシニル基、5ーヘキシニル基、1ーヘプチニル基、2ーヘプチニル基、4ーヘプチニル基、6ーヘプチニル基、1ーオクチニル基等が挙げられる。

シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等のシクロアルキル基等が挙げられる。

シクロアルケニル基としては、例えば、2ーシクロペンテニル基、3ーシクロペンテニル基、2ーシクロヘキセニル基、3ーシクロヘキセニル基、2ーシクロヘプテニル基、3ーシクロオクテニル基等のシクロアルケニル基等が挙げられる。また、橋かけ構造を有する炭化水素基としては、例えば、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプタンー3ーイル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンー2ーイル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクタンー6ーイル基等が挙げられる。

$R^{1,2}$  の炭化水素基の置換基としては、例えば、ハロアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アシル基、アシルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、シリル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基等が挙げら

れる。前記フェニル基及びヘテロ環基の置換基としては、例えば、フッ素、塩素等のハロゲン原子；メチル基、エチル基等のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；シアノ基；ニトロ基；等が挙げられる。これらの置換基の置換位置は特に制限されず、同一又は相異なって複数個が炭化水素基に結合していてもよい。

$R^{1,2}$  は不斉炭素原子を有する基であっても、不斉炭素原子をもたない基であってもよいが、 $R^{1,1}$  が置換基を有していてもよいアルケニル基である場合には、 $R^{1,2}$  は少なくとも1つの不斉炭素原子を有するキラルな基である。 $R^{1,2}$  が不斉炭素原子を有する基である場合、不斉炭素原子は1つでも2つ以上であってもよく、その不斉炭素原子の位置は特に制限されない。

また、 $R^{1,2}$  がキラルな炭化水素基である場合、 $R^{1,2}$  は1級炭化水素基、2級炭化水素基、3級炭化水素基のいずれであってもよいが、2級炭化水素基であるのが好ましく、炭素数が1～15の2級炭化水素基であるのがより好ましい。

さらに、 $R^{1,2}$  が置換基を有していてもよいキラルな2級炭化水素基である場合、 $R^{1,2}$  は、橋かけ構造を有するキラルな2級炭化水素基、又はアルコシカルボニル基で置換されたキラルな2級アルキル基であるのがより好ましく、キラルな2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシル基（メンチル基）、キラルな1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル基（ボルニル基）又はキラルな1-エトキシカルボニルエチル基がさらに好ましく、キラルな1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル基（ボルニル基）又はキラルな1-エトキシカルボニルエチル基が特に好ましい。

前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン化合物の具体例としては、1-メトキシ-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-エトキシ-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-sec-ブトキシ-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1-メチルオクチルオキシ)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1-トリフルオロメチルプロポキシ)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(d)-ボルニルオキシ-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1)

ーボルニルオキシ-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (1- (S) -エトキシカルボニル) エトキシ-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (1- (R) -エトキシカルボニル) エトキシ-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (1) -メンチルオキシ-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (d) -メンチルオキシ-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン等のR<sup>1</sup>が水素原子である2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物；

1-メトキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-エチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-n-プロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-イソプロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-n-ブチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-tert-ブチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-n-ペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-n-ヘキシル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-ベンジル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5- (2-フェニルエチル) -2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-メトキシメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-メチルチオメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-シアノメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-クロロメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-トリメチルシリルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-メトキシカルボニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、

1-エトキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-sec-ブトキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (1-メチルオクチルオキシ) -5-メチル-2-オキサビシクロ [3.

3. 0] オクタン、1- (1-トリフルオロメチル-n-プロポキシ)-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (d)-ボルニルオキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1)-ボルニルオキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1- (S)-エトキシカルボニル) エトキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1- (R)-エトキシカルボニル) エトキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1)-メンチルオキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (d)-メンチルオキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-エトキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (d)-ボルニルオキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1)-ボルニルオキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1- (S)-エトキシカルボニル) エトキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1- (R)-エトキシカルボニル) エトキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1)-メンチルオキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (d)-メンチルオキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等の  $R^{11}$  が置換基を有していてもよいアルキル基である2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物；

1-メトキシ-5-シクロプロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-シクロペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-シクロヘキシル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-エトキシ-5-シクロペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-sec-ブトキシ-5-シクロペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1-メチルオクチルオキシ)-5-シクロペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1-トリフル

オロメチルプロポキシ) - 5 - シクロペンチル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (d) - ボルニルオキシ - 5 - シクロペンチル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (1) - ボルニルオキシ - 5 - シクロペンチル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (1 - (S) - エトキシカルボニル) エトキシ - 5 - シクロペンチル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (1 - (R) - エトキシカルボニル) エトキシ - 5 - シクロペンチル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (1) - メンチルオキシ - 5 - シクロペンチル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (d) - メンチルオキシ - 5 - シクロペンチル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等の  $R^{11}$  が置換基を有していてもよいシクロアルキル基である 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物；

1 - メトキシ - 5 - シクロペンテニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - メトキシ - 5 - シクロヘキセニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - エトキシ - 5 - シクロペンテニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - sec - ブトキシ - 5 - シクロヘキセニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (1 - メチルオクチルオキシ) - 5 - シクロペンテニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (1 - トリフルオロメチルプロポキシ) - 5 - シクロヘキセニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (d) - ボルニルオキシ - 5 - シクロヘキセニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (1) - ボルニルオキシ - 5 - シクロヘキセニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (1 - (S) - エトキシカルボニル) エトキシ - 5 - シクロヘキセニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (1 - (R) - エトキシカルボニル) エトキシ - 5 - シクロヘキセニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (1) - メンチルオキシ - 5 - シクロヘキセニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1 - (d) - メンチルオキシ - 5 - シクロヘキセニル - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等の  $R^{11}$  が置換基を有していてもよいシクロアルケニル基である 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物；

1-メトキシ-5-エチニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-メトキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-エトキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-sec-ブトキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-(1-メチルオクチルオキシ)-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-(1-トリフルオロメチルプロポキシ)-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-(d)-ボルニルオキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-(l)-ボルニルオキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-(1-(S)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-(1)-メンチルオキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-(d)-メンチルオキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン等のR<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいアルキニル基である2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物；

1-メトキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-メトキシ-5-(4-メチルフェニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-メトキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-メトキシ-5-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-メトキシ-5-(1-ナフチル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-メトキシ-5-(2-ナフチル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-エトキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-sec-ブトキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-(1-メチルオクチルオキシ)-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、  
 1-(1-トリフルオロメチルプロポキシ)-5-フェニル-2-

オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (d) -ボルニルオキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (1) -ボルニルオキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (1- (S) -エトキシカルボニル) エトキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (1- (R) -エトキシカルボニル) エトキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (1) -メンチルオキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1- (d) -メンチルオキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン等のR<sup>1 1</sup> が置換基を有していてもよいアリール基である2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物；

1-メトキシ-5-ホルミル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-アセチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-プロピオニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-ベンゾイル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5- (4-メチルベンゾイル) -2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等のR<sup>1 1</sup> がホルミル基又は置換基を有していてもよいアシル基である2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物；

1-メトキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-エトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-エトキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-sec-ブトキシ-5-エトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1-メチルオクチルオキシ) -5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1-トリフルオロメチルプロポキシ) -5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1- (S) -エトキシカルボニル) エトキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1- (R) -エトキシカルボニル) エトキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1- (1) -メンチルオキシ

ー5ーメトキシカルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(d)ーメンチルオキシー5ーメトキシカルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(d)ーボルニルオキシー5ーメトキシカルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(1)ーボルニルオキシー5ーメトキシカルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等のR<sup>1 1</sup>が置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基である2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物；

1ーメトキシー5ー(2ープロペニルオキシ)カルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ーメトキシー5ーイソプロペニルオキシカルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ーメトキシー5ーメタリルオキシカルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ーメトキシー5ーシンナミルオキシカルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(1ーメチルオクチルオキシ)ー5ー(2ープロペニルオキシ)カルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(1ートリフルオロメチルプロポキシ)ー5ー(2ープロペニルオキシ)カルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(d)ーボルニルオキシー5ー(2ープロペニルオキシ)カルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(1)ーボルニルオキシー5ー(2ープロペニルオキシ)カルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(1ー(S)ーエトキシカルボニル)エトキシー5ー(2ープロペニルオキシ)カルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(1ー(R)ーエトキシカルボニル)エトキシー5ー(2ープロペニルオキシ)カルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(1)ーメンチルオキシー5ー(2ープロペニルオキシ)カルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1ー(d)ーメンチルオキシー5ー(2ープロペニルオキシ)カルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等のR<sup>1 1</sup>が置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基である2ーオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物；

1ーメトキシー5ーフェノキシカルボニルー2ーオキサビシクロ [3. 3. 0]

] オクタン、1-メトキシ-5-(4-メチルフェノキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-(1-ナフチルオキシカルボニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-(2-ナフチルオキシカルボニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等の  $R^{1,1}$  が置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基である2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物；

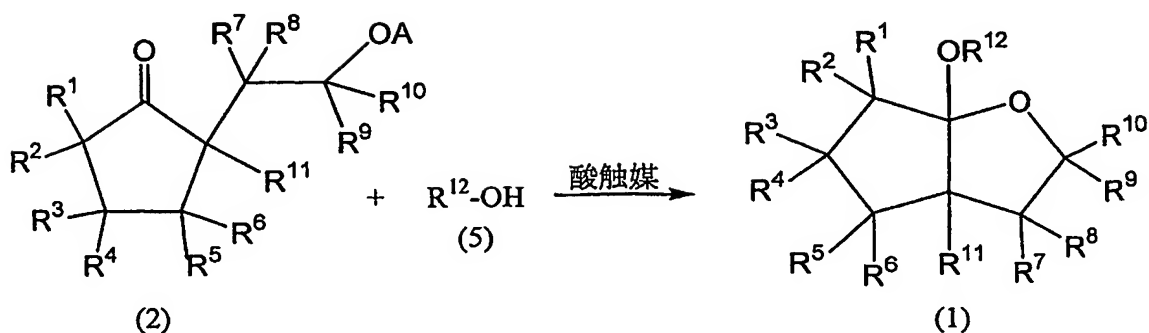
1-(d)-ボルニルオキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1)-ボルニルオキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-(S)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1)-メンチルオキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(d)-メンチルオキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等の  $R^{1,1}$  が置換基を有していてもよいアルケニル基である2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物；が挙げられる。

## 2) 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物の製造方法

本発明の第2は、前記式(1)で表される2-オキシビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物(以下、2-オキシビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物(1)と略記する。)の製造方法である。

2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物(1)は、以下の製造方法1又は2のいずれかの方法により製造することができる。

### (i) 製造方法1



2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物 (1) は、式 (2) で表されるシクロペンタノン化合物 (以下、「シクロペンタノン化合物 (2)」と略す。) と、式: R<sup>1 2</sup> OH で表されるアルコール (以下、「アルコール (5)」と略す。) とを、酸触媒の存在下に反応させることにより製造することができる。この製造方法によれば、シクロペンタノン化合物 (2) から一挙に目的化合物を得ることができる。

上記式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>1 2</sup> は前記と同じ意味を表し、A は水酸基の保護基を表す。A としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、tert-ブトキシカルボニル基、2-テトラヒドロフラニル基、2-テトラヒドロピラニル基、1-エトキシエチル基、1-エトキシエトキシ基、tert-ブチル基等が挙げられる。これらの中でも、入手が容易であること及び収率よく目的物が得られること等から、アセチル基又はベンゾイル基が好ましく、アセチル基が特に好ましい。

アルコール (5) は、通常炭素数が 1 ~ 20 のアルコールであり、1 級、2 級及び 3 級アルコールのいずれであってもよく、分子内に不斉炭素原子を有していても、有していなくてもよいが、R<sup>1 1</sup> が置換基を有していてもよいアルケニル基である場合には、アルコール (5) は分子内に不斉炭素原子を有する光学活性アルコールである。

アルコール (5) として光学活性アルコールを用いる場合には、入手が容易であること及び収率よく目的物が得られること等の理由から、2 級アルコールが好ましく、炭素数 3 ~ 20 の 2 級アルコールがより好ましい。

光学活性な炭素数 3 ～ 20 の 2 級アルコールの具体例としては、光学活性 2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキサノール等のメントール類；光学活性な乳酸メチル、光学活性な乳酸エチル等の乳酸エステル類；光学活性な 1-エンド-ボルネオール等のボルネオール類；イソカンフィルシクロヘキサノール等の合成香料；等が挙げられる。これらの中でも、入手が容易である等の理由から、(d)-メントール、(l)-メントール、(d)-ボルネオール、(l)-ボルネオール、(S)-乳酸メチル、(R)-乳酸メチル、(S)-乳酸エチル、(R)-乳酸エチルがより好ましく、(d)-ボルネオール、(l)-ボルネオール、(S)-乳酸メチル、(R)-乳酸メチル、(S)-乳酸エチル、(R)-乳酸エチルがさらに好ましい。

アルコール (5) の使用量は特に制限されないが、シクロペンタノン化合物 (2) 1 モルに対し、通常 1 ～ 100 モル、好ましくは 1 ～ 5 モルである。

反応は、無溶媒又は適当な溶媒中、酸触媒の存在下に、シクロペンタノン化合物 (2) とアルコール (5) とを攪拌して行なうことができる。用いる酸触媒は特に制限されず、液状酸触媒、固体状酸触媒のいずれも使用することができる。例えば、ピリジニウムパラトルエンスルホネート (PPTS)、パラトルエンスルホン酸 (p-TsOH)、モンモリロナイト、酸性イオン交換樹脂、合成ゼオライト (例えば、モレキュラーシーブ) 等が挙げられる。

酸触媒の使用量は、シクロペンタノン化合物 (2) 1 重量部に対し、通常 0.0001 ～ 2 重量部、好ましくは 0.001 ～ 1 重量部である。

この反応は、無溶媒で、又は不活性溶媒中で行なうことができる。

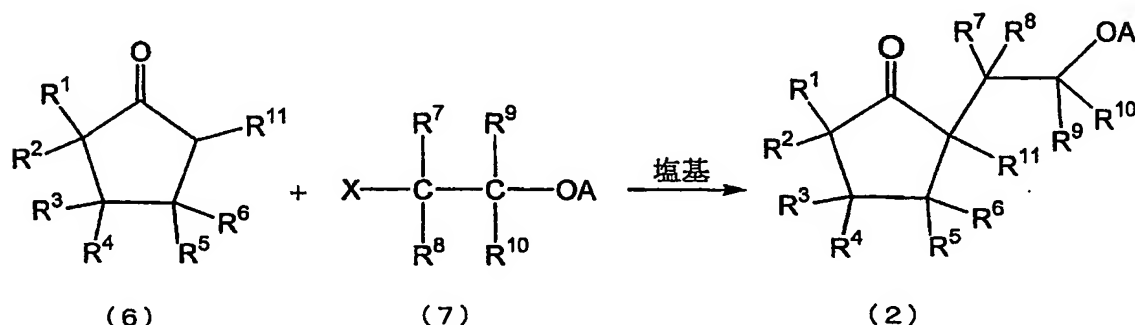
用いる溶媒としては、非プロトン性溶媒であれば特に制限はない。例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタ

ン、シクロペンチルメチルエーテル、アニソール等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセタミド、N－メチルピロリドン等のアミド類；等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を組み合わせ用いることができる。これらの中でも、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類等の比較的低い沸点をもつ有機溶媒の使用が好ましい。

反応は、 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点までの温度範囲、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $+150^{\circ}\text{C}$ で円滑に進行する。反応は、通常数分から数十時間で完結する。

反応終了後は、通常の後処理操作を行い、カラムクロマトグラフィー、蒸留法等の公知の分離手段によって、目的とする2－オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)を得ることができる。

原料となるシクロペンタノン化合物(2)は、例えば、Tetrahedron Lett., 35, 7785 (1994)に記載される方法と同様な方法により製造することができる。一般的な製造ルートを下記に示す。



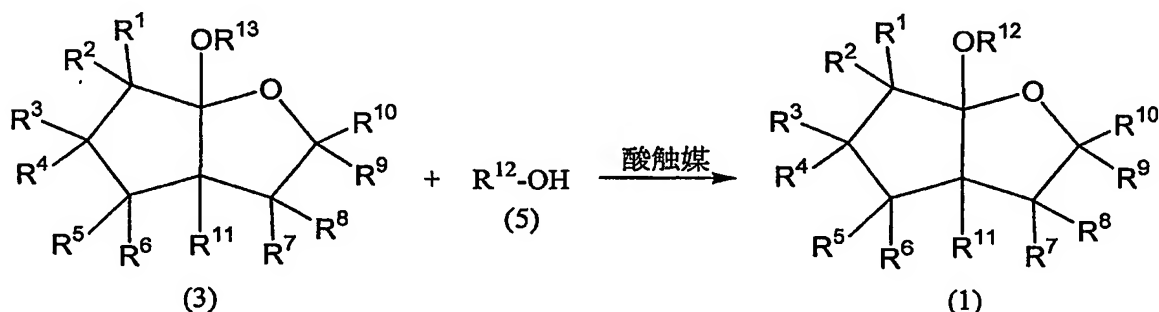
(式中、 $R^1 \sim R^{11}$  及びAは前記と同じ意味を表し、Xは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を表す。)

すなわち、式(6)で表されるシクロペンタノン化合物に、塩基の存在下、式(7)で表されるハロゲン化アルキルを反応させることにより、シクロペンタノン化合物(2)を得ることができる。

また、本発明の式(1)で表される化合物のうち、 $R^{11}$ が置換基を有していてもよいアルキル基である化合物は、 $R^{11}$ が置換基を有していてもよいアルケ

ニル基である化合物の、該アルケニル基の炭素－炭素二重結合を水素化することによっても製造することができる。水素化する方法としては、水素化触媒の存在下に水素により接触水素還元する方法が挙げられる。用いる水素化触媒としては特に制限されない。例えば、パラジウム－炭素、リンドラー触媒、パラジウム－アルミナ等のパラジウム系触媒；酸化白金等の白金系触媒；ルテニウム－炭素等のルテニウム系触媒；等が挙げられる。水素化の反応条件は特に制限されず、通常の接触水素還元反応の条件を採用することができる。

(ii) 製造方法 2



2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物 (1) は、式 (3) で表される化合物とアルコール (5) とを、酸触媒の存在下に反応させることにより製造することもできる。

ここで、R<sup>1-3</sup> は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。R<sup>1-3</sup> の炭化水素基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基等のアルキル基；ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基等のアルケニル基；エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基等のアルキニル基；シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基等のシクロアルキル基；シプロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロオクテニル基等のシクロアルケニル基；フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等のアリール基；等が挙げられる。

また、前記R<sup>1-3</sup> の炭化水素基の置換基としては、酸触媒に対して安定なもの

であれば特に制限されないが、例えば、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アシル基、アシルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基等が挙げられる。

これらの中でも、生成する式： $R^{1-3}OH$ で表されるアルコールを反応系から容易に除去することができる観点から、 $R^{1-3}$ は炭素数1～6のアルキル基又は炭素数2～6のアルケニル基が好ましく、炭素数1～3のアルキル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

用いる酸触媒としては、前記製造方法1で用いることができるものとして列記したのと同様なものが挙げられる。酸触媒の使用量は、前記式(3)で表される化合物1重量部に対し、通常0.0001～2重量部、好ましくは0.001～1重量部である。

式(3)で表される化合物は、前記式(2)で表される化合物と式： $R^{1-3}OH$ で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより製造することができる。このときの反応条件、用いる酸触媒の種類等は、前記製造方法1の場合と同様である。

### 3) 光学分割剤

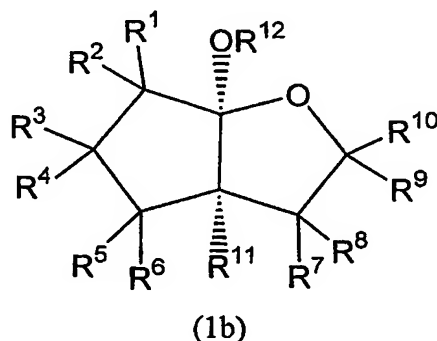
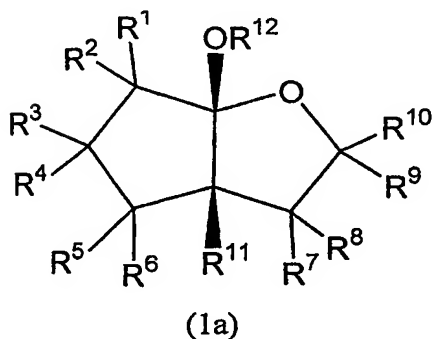
本発明の第3は、本発明化合物である2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)の少なくとも1種からなる光学分割剤である。

本発明の光学分割剤としては、前記式(1)中、 $R^{11}$ が、水素原子、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基である、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)の少なくとも1種からなるものが好ましい。

本発明の光学分割剤はジアステレオマー混合物からなるものであってもよいが、簡便、かつ効率よく光学分割を行なう観点から、1種類のジアステレオマーか

らなるのが好ましい。本発明の光学分割剤は、分子内に不斉炭素原子を有するアルコール、チオール、カルボン酸、スルホン酸、アミン類等の光学異性体混合物、特にアルコールの光学異性体混合物の光学分割剤として有用である。

本発明化合物のごとく、[5員環+5員環]の2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を有する化合物では、1位の置換基と5位の置換基とがシス配置となることが知られている(Tetrahedron Lett., 35, 7785 (1994))。従って、式(1)において、 $R^1 = R^2$ 、 $R^3 = R^4$ 、 $R^5 = R^6$ 、 $R^7 = R^8$  かつ  $R^9 = R^{10}$  であり、かつ、 $R^{1,2}$  が光学活性な基であれば、下記に示す2種のジアステレオマーの混合物〔(1a) 及び (1b)〕となる。



式(1a) 及び式(1b) で表されるジアステレオマー混合物は、例えば、カラムクロマトグラフィー、擬似移動層型クロマトグラフィー、蒸留法、結晶化法等の分離手段により、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。

#### 4) ジアステレオマー混合物の分離方法

本発明の第4は、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)のジアステレオマー混合物の分離方法である。

本発明の分離方法は、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)のジアステレオマー混合物の分離方法であって、分離手段として、(a) 擬似移動層型クロマトグラフィー、又は(b) 蒸留法を用いることを特徴とする。

(a) 擬似移動層型クロマトグラフィーを用いる分離方法

擬似移動層型クロマトグラフィーを実施するには、擬似移動層型クロマト分離装置を用いる。この分離装置は、一般的には吸着剤が充填された幾つかの室（カラム）からなる充填床と、この充填床内を液体が循環できる構造を有する。そして、液体の流れの方向に沿って、充填床に、溶離液供給口、第１の成分（強吸着成分）液拔出口、原液供給口及び第２の成分（弱吸着成分）液拔出口を設け、これらの供給口及び拔出口を、液体の流れの方向に間欠的に移動させる。このようにすることで、液体の流れと反対の方向に吸着層を移動させるのと同様の効果を得ることができる。すなわち、吸着層を移動させることで分離を行なう移動層型クロマトグラフィーと同様の高い分離能が得られる。ここで、前記強吸着成分は、少なくとも２種類のジアステレオマーのうち、吸着剤に対してより吸着しやすい方のジアステレオマーであり、弱吸着成分は、吸着剤に対してより吸着されにくい方のジアステレオマーである。

擬似移動層型クロマトグラフィーに用いる吸着剤としては、前記ジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離することができるものであれば特に制限されず、公知のものを使用することができる。吸着剤の具体例としては、シリカゲル、中性アルミナ、イオン交換樹脂、ゼオライト、活性炭、合成吸着剤等が挙げられる。吸着剤の種類、平均粒径及び充填量等は、式（１）で表される化合物のジアステレオマー混合物を最も効率よく分離できるような条件を適宜選択することができる。

本発明に用いる擬似移動層型クロマト分離装置の液の流れの概念図を図１に示す。図１中、１は溶離液供給口、２は第１の成分液拔出口、３は原液供給口、４は第２の成分液拔出口、５は循環液をそれぞれ示す。また、１ａ～４ａは、それぞれ一定時間運転後における次の運転時間での各供給・拔出口１～４の位置を示す。

液体は、循環ポンプ（図示を省略）等によってカラムａからカラムｈに向かって循環しており、溶離液供給口１、第１の成分液拔出口２、原液供給口３、第２の成分液拔出口４は、それぞれカラムａ、ｃ、ｅ、ｇの前に設置されている。また、溶離液供給口１、第１の成分液拔出口２、原液供給口３、第２の成分液拔出

口4には、それぞれ開閉可能な弁（図示を省略）が取り付けられ、分離装置全体として、どの弁を開き、どの弁を閉じるかが制御可能となっている。弁としては、例えば電磁式弁等が挙げられる。

この状態で一定時間運転後、溶離液供給口1、第1の成分液拔出口2、原液供給口3、第2の成分液拔出口4を、循環液5の流れの方向に沿って次のカラムの前に移動させる（溶離液供給口1、第1の成分液拔出口2、原液供給口3、第2の成分液拔出口4は、それぞれ溶離液供給口1a、第1の成分液拔出口2a、原液供給口3a、第2の成分液拔出口4aとなる。）。この状態で一定時間（運転切替時間）運転を行い、これを繰り返す。

擬似移動層型クロマト分離装置を運転して、ジアステレオマー混合物を効率よくそれぞれのジアステレオマーに分離するためには、溶離液供給口1等の移動速度 $V_1$ （ $V_1 = \text{カラム長さ} / \text{運転切替時間}$ ）を、第2の成分の吸着剤中の移動速度 $V_2$ よりも小さく、第1の成分の吸着剤中の移動速度 $V_3$ よりも大きくなるようにする必要がある（ $V_2 > V_1 > V_3$ ）。このような運転条件は、各カラム中を流れる液の流速や、運転切り替え時間や、溶離液の種類を適宜選択することにより設定することができる。

擬似移動層型クロマト分離装置をこのように操作することにより、充填床は、見かけ上、循環液5の流れの方向とは逆の方向に移動させることができ、第1の成分液拔出口2、及び第2の成分液拔出口4から、第1の成分を含む液及び第2の成分を含む液をそれぞれ連続的に抜き出すことができる。

本発明に用いる擬似移動層型クロマト分離装置としては特に制限されない。例えば、特開平3-168100号公報、特開平3-134562号公報等に記載された擬似移動層型クロマト分離装置が挙げられる。

#### （b）蒸留法を用いる分離方法

2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)のジアステレオマー混合物は、蒸留することによっても分離することができる。すなわち、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)のジアステレオマー混合物を含む溶液を、所望により減圧濃縮して、未反応物及び溶媒等を除去し、得られた残留

物を蒸留することにより、一方のジアステレオマーのみを選択的に取り出すことができる。

蒸留法としては特に制限されず、例えば、常圧蒸留法、減圧蒸留法、水蒸気蒸留法等を用いることができる。これらの中でも、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)の熱分解を極力抑制し、分離効率を高める観点から、減圧蒸留法が好ましい。蒸留に用いる蒸留装置は特に制限されず、例えば、スルーズバックを充填した精留塔を有する精留装置等の公知の蒸留装置を使用することができる。

減圧蒸留の減圧度及び蒸留温度は、分離する2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)の種類等により、適宜設定することができる。減圧度は、通常100～0.001hPa、好ましくは10～0.01hPa、より好ましくは1～0.05hPaである。蒸留温度は、オイルバス温度で、通常50～250℃、好ましくは70～200℃である。

また、蒸留時の還流比を高くすることにより、一方のジアステレオマーのみをより選択的に得ることができる。還流比は、還流量／留出量の重量比で表して、通常30／1以上、好ましくは70／1以上、より好ましくは600／1以上、さらに好ましくは1200／1以上である。

一つのジアステレオマーのみを選択的に蒸留して得られる釜残には、他のジアステレオマーが残存している。このものは、さらに蒸留法、カラムクロマトグラフィー、結晶化法等の精製手段により精製し、単離することができる。

本発明において、前記ジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する手段としては、擬似移動層型クロマトグラフィー又は蒸留法を用いるのが好ましいが、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の他の分離手段を使用することもできる。

## 5) アルコールの光学分割方法

本発明の第5は、式： $R^{1,4}OH$  [ $R^{1,4}$ は、不斉炭素原子を有する(置換基を有していてもよい)炭化水素基を表す。]で表されるアルコールの光学異性体

混合物の光学分割方法である。

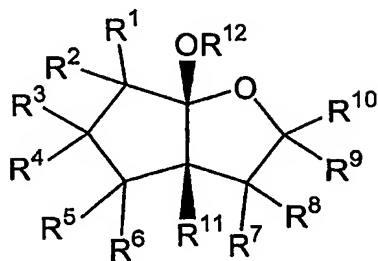
本発明の光学分割方法は、本発明の2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程(A工程)と、分離したジアステレオマーと、式： $R^{1\ 3}OH$ で表されるアルコールとを酸触媒の存在下に反応させて、前記式(3)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物を得る工程(B工程)と、前記式(3)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物と、式： $R^{1\ 4}OH$ で表されるアルコールの光学異性体混合物とを酸触媒の存在下に反応させて、前記式(4)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物を得る工程(C工程)と、該ジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程(D工程)と、及び分離したジアステレオマーと、式： $R^{1\ 5}OH$ で表されるアルコールとを酸触媒の存在下に反応させて、式： $R^{1\ 4}OH$ で表されるアルコールの光学活性体を得る工程(E工程)とを有する。

以下、このアルコールの光学分割方法を詳細に説明する。

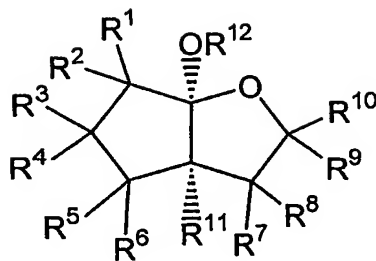
#### (A工程)

先ず、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)のジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する。このときの分離方法としては、上述した擬似移動層型クロマトグラフィーによる方法、蒸留法、カラムクロマトグラフィーによる方法等が挙げられるが、擬似移動層型クロマトグラフィーによる方法又は蒸留法が好ましい。

分離した2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)の各ジアステレオマーは、下記に示す式(1-1)又は(1-2)で表される化合物である。これらのジアステレオマーは、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン環の1位と5位の置換基、 $R^{1\ 1}$ 基と $OR^{1\ 2}$ 基とが互いにシス配置であって、それぞれの置換基が互いに $\alpha$ 面(又は $\beta$ 面)にある立体配置を有する光学活性体である。



(1-1)

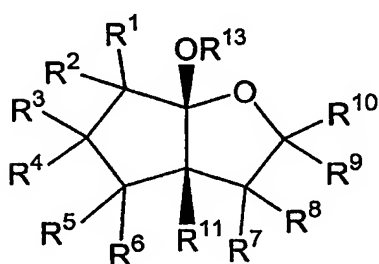


(1-2)

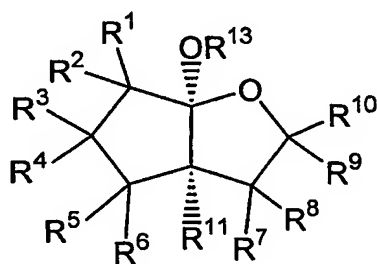
## (B工程)

次に、前記式(1-1)又は(1-2)で表される化合物と式： $R^{1-3}OH$ で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させて、前記式(3)で表される化合物を得る。前記式(3)で表される化合物は、下記の(3-1)又は(3-2)で表される化合物のいずれかである。この反応は立体が保持した状態で進行するので、式(1-1)で表される化合物からは下記式(3-1)で表される化合物が、式(1-2)で表される化合物からは下記式(3-2)で表される化合物がそれぞれ得られる。

得られた式(3-1)で表される化合物又は式(3-2)で表される化合物は、アルコールの光学分割剤として使用することができる。



(3-1)



(3-2)

なお、この工程を省略して、前記式(1-1)又は(1-2)で表される化合物をそのまま光学分割剤として用いることもできる。

## (C工程)

次いで、式(3-1)又は(3-2)で表される化合物と、式： $R^{1-4}OH$ で表されるアルコールの光学異性体混合物とを酸触媒の存在下に反応させることに

より、式（４）で表される化合物のジアステレオマー混合物を得る。このときの反応条件、用いる酸触媒の種類等は、上述した２－オキサビシクロ〔３．３．０〕オクタン化合物（１）の製造方法２の場合と同様である。

前記式： $R^{1-4}OH$ で表されるアルコールとしては、分子内に不斉炭素原子を有するアルコールの光学異性体混合物であれば特に制限されず、１級アルコール、２級アルコール及び３級アルコールのいずれであってもよい。式： $R^{1-4}OH$ で表されるアルコールの具体例としては、前記アルコール（５）と同様のアルコールの光学異性体混合物が挙げられる。

#### （Ｄ工程）

次に、得られた式（４）で表されるジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する。分離する方法としては特に制限されず、例えば、通常のカラムクロマトグラフィー、前記と同様の擬似移動層型クロマトグラフィーや蒸留法、結晶化法等の分離手段が挙げられる。中でも、擬似移動層型クロマトグラフィー又は蒸留法が好ましい。

#### （Ｅ工程）

次いで、分離したジアステレオマーと、式： $R^{1-5}OH$ （式中、 $R^{1-5}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。）で表されるアルコールとを酸触媒の存在下に反応させることにより、式： $R^{1-4}OH$ で表されるアルコールの光学活性体を得ることができる。得られた光学活性アルコールは、反応液から蒸留法、カラムクロマトグラフィー等の公知の分離・精製手段により単離することができる。

この場合において、式： $R^{1-5}OH$ で表されるアルコールとして、式： $R^{1-3}OH$ で表されるアルコールを使用すると、前記式（３）で表される化合物を再生させることができ、このものを単離して、アルコールの光学分割剤として再利用することができる。

#### （実施例）

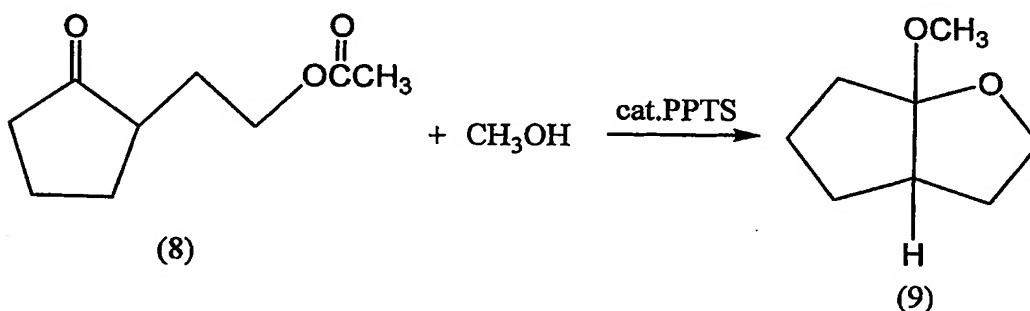
以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例

により何ら限定されるものではない。なお、各実施例における「部」は、特に断りのない限り、重量基準である。

#### 製造例 1 2-(2-アセトキシエチル)シクロペンタノンの製造

1-メトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン製造の出発原料となる2-(2-アセトキシエチル)シクロペンタノンは、Tetrahedron Lett., 35, 7785 (1994)の記載と同様の方法により製造した。

#### 実施例 1 1-メトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(9)の製造



反応器に、無水トルエン21部、メタノール0.6部、ピリジニウムパラトルエンスルホネート(PPTS)0.2部、及び製造例1で得た2-(2-アセトキシエチル)シクロペンタノン(8)2.0部を室温に加え、全容を攪拌しながら7時間還流した。反応終了後、反応液を濾過して濾液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1)にて精製して、目的とする1-メトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(9)を1.6部得た(収率95%)。

(化合物(9)の物性データ)

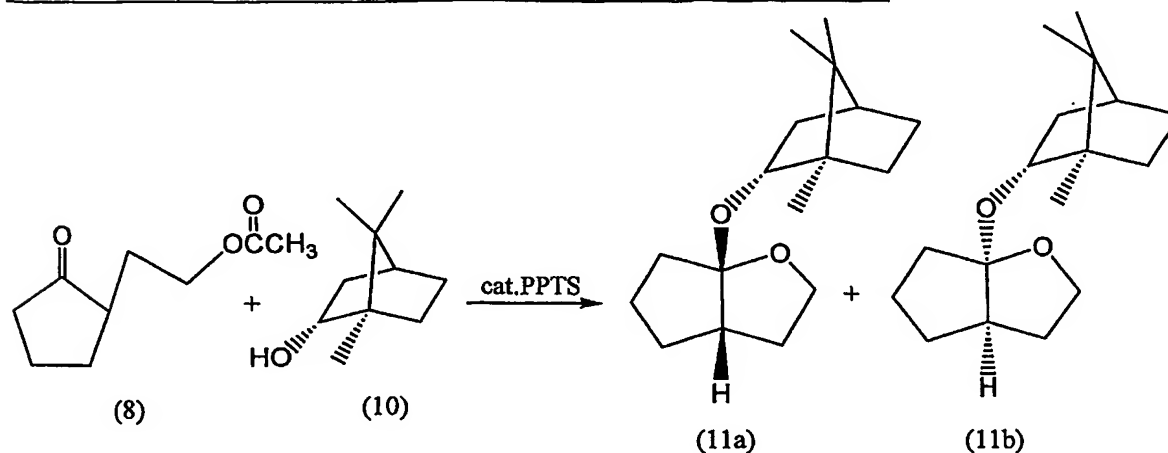
EI-MS:  $m/z$  158 ( $M^+$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm); 24.13, 31.63, 33.79, 34.86, 47.78, 50.40, 67.86, 120.33

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm); 1.3-2.5 (m, 9H), 3.2

0 (s, 3H)、3.72 (dddd, 1H)、3.86 (dddd, 1H)

実施例2 5-[(1S)-エンド]-(-)-ボルニルオキシ]-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン (11a, 11b) の製造



反応器に、製造例1で得た2-(2-アセトキシエチル)シクロペンタノン(8)20部、ピリジニウムパラトルエンスルホネート(以下、「PPTS」と略記する。)2部、((1S)-エンド)-(-)-ボルネオール(10)18部及び無水トルエン200部を室温で加え、全容を攪拌しながら5時間還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/ジエチルエーテル=40/1)にて精製して目的物の異性体混合物を14.7部得た(収率95%)。

さらに、得られたジアステレオマー混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/ジイソプロピルエーテル=1/40)にて、それぞれのジアステレオマー(11a及び11b)に分離した。

得られた式(11a)及び(11b)で表される2種類のジアステレオマー(異性体1及び異性体2)の物性データを以下に示す。なお、前記シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で、Rf値が大きいものを異性体1、小さい方を異性体2とした。

(異性体1の物性データ)

EI-MS: m/z 264 (M<sup>+</sup>)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm); 13.56、19.00、19.9

2、24.36、26.72、28.46、31.77、34.19、36.57、38.64、45.46、47.14、47.99、49.09、67.44、77.96、119.96

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) ; 0.70–0.84 (s s s, 9H)、0.90–2.48 (m, 16H)、3.68–3.96 (m, 3H)

旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -67.38^\circ$  ( $c=1.523$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(異性体2の物性データ)

EI-MS:  $m/z$  264 ( $\text{M}^+$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) ; 13.78、18.92、19.92、24.27、26.69、28.46、31.67、34.36、36.19、38.87、45.24、47.07、48.37、48.84、67.81、79.17、120.82

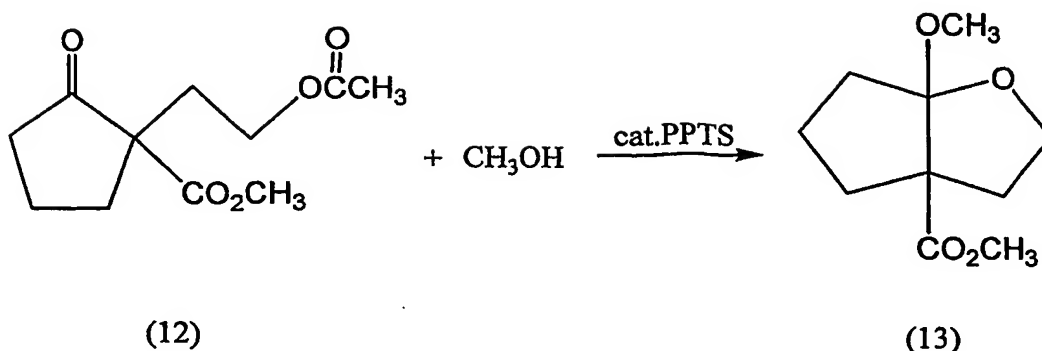
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) ; 0.70–0.84 (s s s, 9H)、0.90–2.48 (m, 16H)、3.68–3.96 (m, 3H)

旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -1.36^\circ$  ( $c=0.525$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 製造例2 2-(2-アセトキシエチル)-2-メトキシカルボニルシクロペンタノンの製造

2-(2-アセトキシエチル)-2-メトキシカルボニルシクロペンタノン (12) を、文献記載の方法 (Tetrahedron Lett., 35, 7785 (1994)) と同様にして、炭酸カリウムの存在下、アセトン中、2-メトキシカルボニルシクロペンタノンと2-ヨードエチルアセテートとを反応させることにより製造した。

#### 実施例3 1-メトキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3.3.0]オクタン (13) の製造



反応器に、メタノール1580部、PPTS25部、及び製造例2で得た2-(2-アセトキシエチル)-2-メトキシカルボニルシクロペンタノン(12)228部を室温に加え、全容を攪拌しながら3時間還流した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム30部を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を食塩水で洗浄し、濾液から溶媒を留去して得られた残留物を減圧蒸留することにより、目的化合物(13)を167部得た(収率85%)。沸点: 68℃/3.5mmHg

(化合物(13)の物性データ)

EI-MS:  $m/z$  200 ( $M^+$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm); 22.59、34.01、35.71、37.10、51.22、52.04、62.22、67.82、120.33、174.02

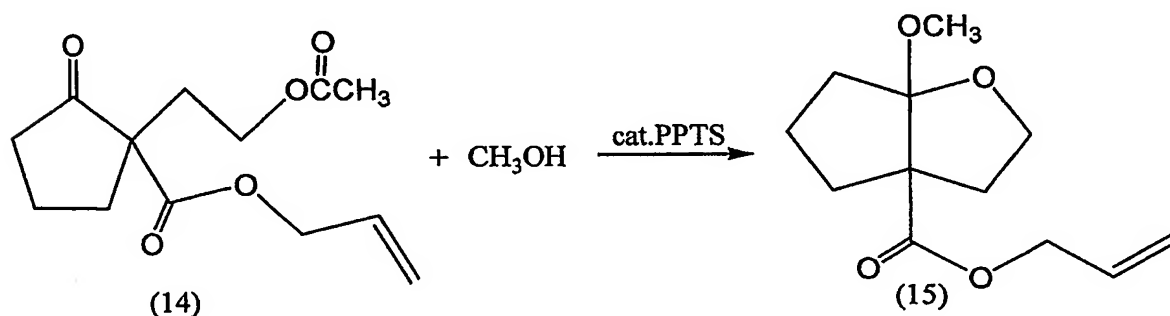
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm); 1.49-1.89 (m, 5H)、1.96-2.16 (m, 1H) m、2.33-2.48 (m, 1H)、2.62-2.78 (m, 1H)、3.2 (s, 3H)、3.64 (s, 3H)、3.82-3.98 (m, 2H)

### 製造例3 2-(2-アセトキシエチル)-2-(2-プロペニルオキシカルボニル)シクロペンタノンの製造

温度計と還流管を取り付けた四つ口フラスコに、窒素気流下、60%水素化ナトリウム49.5部と炭酸ジアリル254部、テトラヒドロフラン711部を入

れ、加熱し還流した。その後、テトラヒドロフラン 445 部に溶解させたシクロペンタノン 100 部を 1 時間かけて滴下し、さらに 3 時間還流した。得られた混合物から溶媒であるテトラヒドロフラン及び生成したアリルアルコールを留去した後、トルエン 865 部及び N-メチルピロリドン 103 部を添加して、100℃に昇温した。そこへ、2-ヨードエチルアセテート 264 部を 1 時間かけて滴下し、さらに 1 時間同温度で攪拌した。反応液を冷却後、3%塩酸、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、溶媒を留去して得られた残留物を蒸留することにより、目的化合物を 258 部得た（収率 86%）。

実施例 4 1-メトキシ-5-(2-プロペニルオキシカルボニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(15)の製造



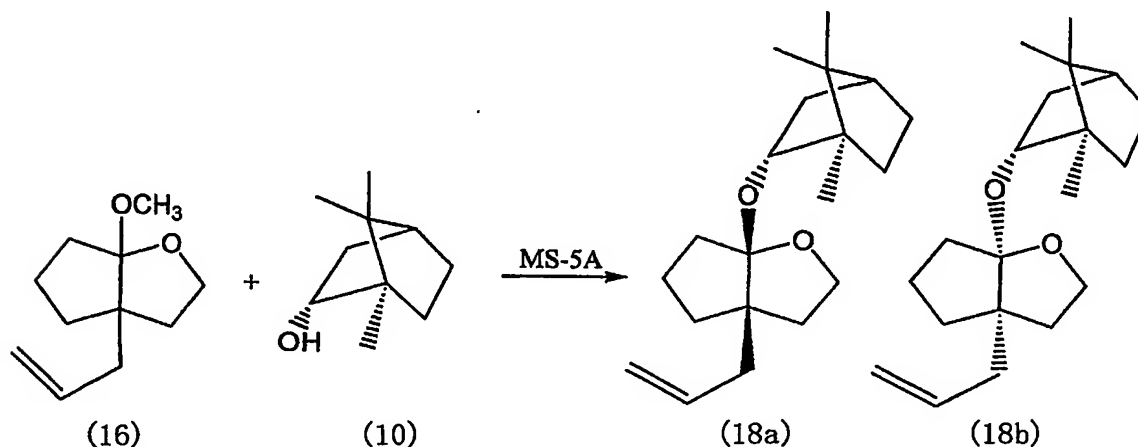
反応器に、メタノール 1580 部、PPTS 25 部、及び製造例 3 で得た 2-(2-アセトキシエチル)-2-(2-プロペニルオキシカルボニル)シクロペンタノン(14) 254 部を室温で加え、全容を攪拌しながら 3 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム 30 部を加え、室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を飽和食塩水で洗浄し、濾過液から溶媒を留去して得られた残留物を減圧蒸留することにより、目的化合物(15)を 146 部得た（収率 80%）。

製造例 4 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンの製造

1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンは、文献(Tetrahedron Lett., 35, 7785 (19

94) ) 記載の方法に従い製造した。

実施例5 1-〔(1S)-エンド〕-(1)-ボルニルオキシ〕-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンの製造及びジアステレオマー(18a, 18b)の分離



1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(16)30部とモレキュラーシーブ5A 30部を含む無水トルエン35ml溶液に、((1S)-エンド)-(1)-ボルネオール(10)22.8部を室温で加えた後、110℃で10時間攪拌した。この際、還流管内にメタノールを吸着する性質をもつモレキュラーシーブ(MS-4A)を600部充填し、該還流管内に生成したメタノールを吸着させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して残留物52部を得た。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:ジエチルエーテル=40:1)にて精製して目的物の異性体混合物を得た。更に、得られた異性体混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:ジイソプロピルエーテル=1:40)にて、式(18a)及び(18b)で表されるそれぞれのジアステレオマー(異性体3及び異性体4)に分離した。異性体3(Rf値が大きい方のジアステレオマー)17.1部(収率:38%)、異性体4(Rf値が小さい方のジアステレオマー)18.9部(収率:42%)をそれぞれ得た。

ジアステレオマー(18a、18b)の物性データを以下に示す。

(異性体3の物性データ)

Rf値 (n-ヘキサン/トルエン=2/1で44mm展開したときのRf値)

Rf=0.36

EI-MS: m/z 304 ( $M^+$ )

FT-IR (nujol): 3180、2960、2880、1645、1480、1460、1400、1375、1330、1310、1240、1195、1125、1060、1025、960、948、920  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.80 (s, 3H)、0.84 (s, 6H)、0.95-2.22 (m, 16H)、2.27 (m, 1H)、3.98-4.10 (m, 1H)、3.70-3.92 (m, 2H)、5.04-5.09 (m, 2H)、5.88 (ddd,  $J=7.0, 10.0, 16.5\text{ Hz}$ , 1H)、

旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -74.18^\circ$  ( $c=1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(異性体4の物性データ)

Rf値 (n-ヘキサン/トルエン=2/1で44mm展開したときのRf値)

Rf=0.28

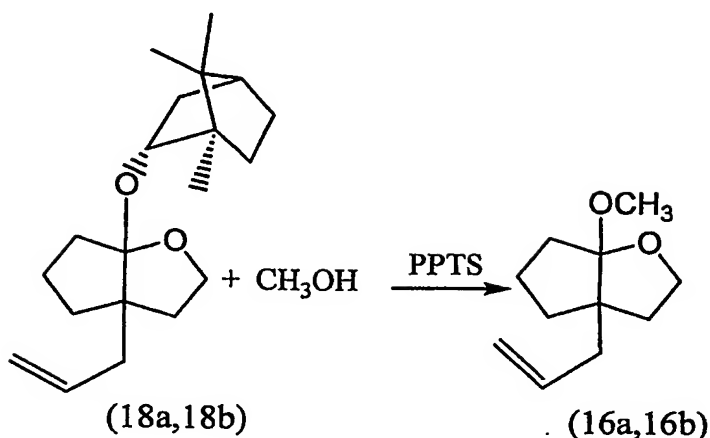
EI-MS: m/z 304 ( $M^+$ )

FT-IR (nujol): 3180、2960、2880、1645、1478、1460、1395、1375、1325、1310、1240、1195、1120、1058、1025、960、948、920  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.80 (s, 3H)、0.84 (s, 6H)、0.95-2.22 (m, 16H)、2.27 (m, 1H)、3.70-3.92 (m, 3H)、5.04-5.09 (m, 2H)、5.88 (ddd,  $J=7.0, 10.0, 16.5\text{ Hz}$ , 1H)、

旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = +5.56^\circ$  ( $c=0.84$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

実施例6 1-メトキシ-5-( $\alpha$ -プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(16a, 16b)の製造



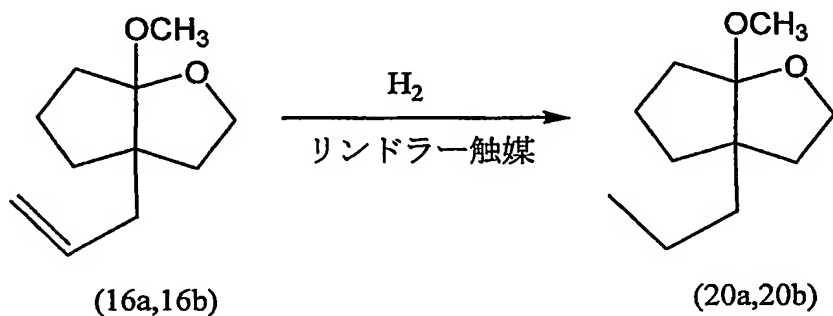
実施例 5 で得た 1-〔( (1 S)-エンド)-(-)-ボルニルオキシ〕-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタンのジアステレオマー (異性体 3) の塩化メチレン溶液に、1-〔( (1 S)-エンド)-(-)-ボルニルオキシ〕-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタンに対し 0. 9 倍モルのメタノール、及び 1-〔( (1 S)-エンド)-(-)-ボルニルオキシ〕-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタンに対し 0. 1 倍モルの PPTS を添加して、室温で 30 分攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄後、無水炭酸カリウムを用いて乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1) を用いて精製して、目的とする 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタンのジアステレオマー (異性体 5) を得た。

また、1-〔( (1 S)-エンド)-(-)-ボルニルオキシ〕-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタンのジアステレオマー (前記異性体 4) を用いて、上記と同様の操作を行なうことにより、1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタンのもう一方のジアステレオマー (異性体 6) を得た。

式 (16 a) 及び (16 b) で表される 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタンのジアステレオマー (異性体 5, 6) の構造は、FT-IR、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 及び EI-MS スペ

クトルを測定することにより確認した。

実施例7 1-メトキシ-5-n-プロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]  
] オクタン (20a, 20b) の製造



実施例6で得た1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタンの方のジアステレオマー (異性体5) 0. 2部のメタノール8部溶液に、リンドラー触媒 (アルドリッチ社製) 0. 01部を加え、室温下で、水素雰囲気、微加圧下 (水素球使用) にて、2時間水素化反応を行なった。反応終了後、反応液からリンドラー触媒を濾別し、得られた濾液を減圧濃縮することにより、目的とする1-メトキシ-5-n-プロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタンの方のジアステレオマー (異性体7) の無色油状物を0. 2部 (収率96%) 得た。

実施例6で得た1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタンのもう一方のジアステレオマー (異性体6) を用いて、上記と同様の操作を行なうことにより、1-メトキシ-5-n-プロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタンのもう一方のジアステレオマー (異性体8) を得た (収率95%)

式 (20a) 及び (20b) で表されるジアステレオマー (異性体7, 8) の物性データを以下に示す。

(異性体7の物性データ)

EI-MS :  $m/z$  184 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) ; 0. 90-0. 95 (m, 3H) 、1

1.20-1.67 (m, 9H)、1.67-1.75 (m, 1H)、1.84-1.92 (m, 1H)、2.02-2.10 (m, 1H)、3.30 (s, 3H)、3.77-3.84 (m, 2H)

旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -47.88^\circ$  ( $c=0.943$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

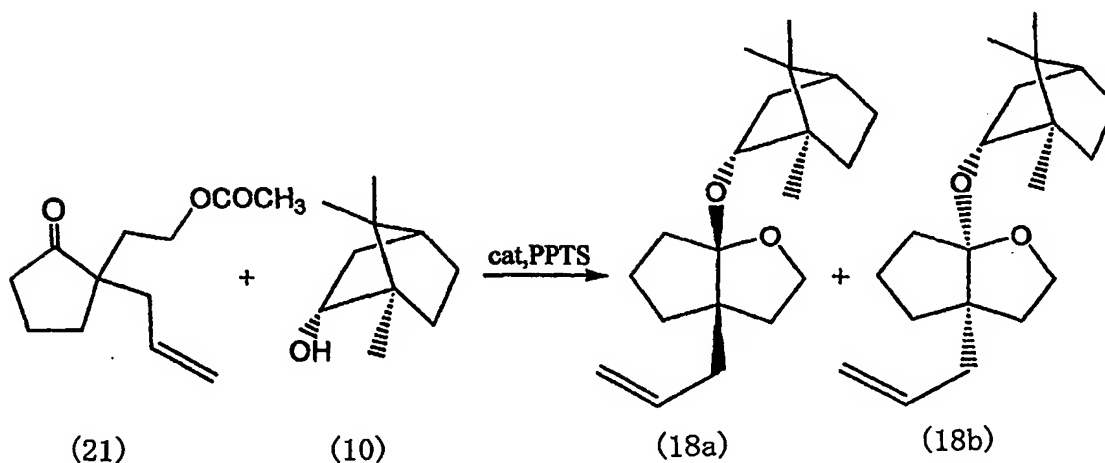
(異性体 8 の物性データ)

E I - M S : m/z 184 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) ; 0.88-0.98 (m, 3H)、1.20-1.67 (m, 9H)、1.67-1.76 (m, 1H)、1.83-1.92 (m, 1H)、2.02-2.11 (m, 1H)、3.30 (s, 3H)、3.77-3.84 (m, 2H)

旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = +38.81^\circ$  ( $c=0.696$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

実施例 8 1-[(1S)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン-(1S)-1-イル]エタン-1-オール の製造



2- (2-アセトキシエチル) -2- (2-プロペニル) シクロペンタノン (21) 21.0部及びピリジニウムパラトルエンスルホン酸2.5部をトルエン173部に添加した溶液に、((1S)-エンド)-(-)-ボルネオール((10) 16.9部を室温で加えた後、110℃で10時間攪拌した。反応液を濾

過し、濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ $n$ -ヘキサン/ジエチルエーテル＝40/1）にて精製して、目的物の異性体混合物を25.9部得た。

シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて、展開溶媒として $n$ -ヘキサン/トルエン＝2/1を用いて、44mm展開したときの $R_f$ 値は、0.28（異性体9）と0.36（異性体10）であった。

#### 実施例9 擬似移動層型クロマト分離装置を用いるジアステレオマー混合物の分離

シリカゲル60N球状中性（関東化学（株）製）を充填した内径1cm、長さ10cmのセミ分取用カラムを8本連結してなる擬似移動層型クロマト分離装置に、実施例8で得た異性体混合物の一部を0.03ml/分（濃度25vol%）で供給した。擬似移動層型クロマト分離装置の運転条件を以下に示す。

溶離液； $n$ -ヘキサン/酢酸エチル＝9/1（容積比）の混合液

溶離液の供給速度；2.0ml/分

強吸着成分に富む液体の抜出口の流量；1.015ml/分

弱吸着成分に富む液体の抜出口の流量；1.015ml/分

カラムの切り替え時間；10分

温度；室温

上記条件にて定常状態に達した後、前記異性体混合物の分離を行なった結果、強吸着成分に富む液体の抜出口からは、光学純度95%eeの光学活性体（異性体9）が得られた。一方、弱吸着成分に富む液体の抜出口からは、光学純度97%eeの光学活性体（異性体10）が得られた。生産性を第1表にまとめた。生産性は、〔（g/h）：単位時間（h）あたりの化合物の単離量（g）〕で評価した。

得られた異性体9及び10のEI-MS、FT-IR、 $^1\text{H}$ -NMR及び旋光度を測定した結果、異性体9は先に得た異性体4と同じ化合物であり、異性体10は先に得た異性体3と同じ化合物であった。

#### 比較例1 高速液体クロマト分離装置を用いるジアステレオマー混合物の分離

シリカゲル 60N 球状中性（関東化学（株）製）を充填した内径 1 cm、長さ 10 cm のセミ分取用カラムを 8 本連結してなる高速液体クロマト分離装置に、実施例 8 で得た異性体混合物の一部を供給し、出口にてフラクションコレクターにて分取した。高速液体クロマト分離装置の運転条件を以下に示す。

溶離液；n-ヘキサン／トルエン＝2／1（容積比）の混合液

流速；2.0 ml／分

フラクション切り替え時間；5 分

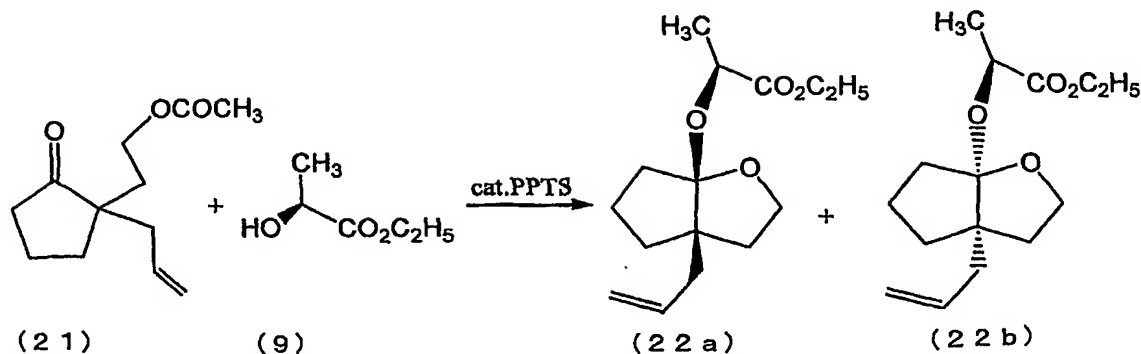
フラクションナンバー 1～4 までの弱吸着成分に富む液体からは、光学純度 93% ee の光学活性体が得られた。また、フラクションナンバー 36～39 までの強吸着成分に富む液体からは、光学純度 90% ee の光学活性体が得られた。フラクションナンバー 5～35 までは、弱吸着成分と強吸着成分両者の混合物として得られ、分離精製することはできなかった。処理に要した時間は 5.2 時間であった。生産性を第 1 表にまとめた。

第 1 表

	実施例 8	比較例 1
異性体 9 (g/h)	0.20	0.002
異性体 10 (g/h)	0.25	0.013

第 1 表から、擬似移動層型クロマト分離装置を使用すると、従来の高速液体クロマト分離装置に比して、効率よくかつ連続的にジアステレオマー混合物を、それぞれのジアステレオマーに分離することができることがわかった。

実施例 10 1-((1S)-エトキシカルボニルエトキシ)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3, 3, 0]オクタン[(22a), (22b)]の製造



PPTS 5部、及び(S)－(－)－乳酸エチル(9) 26.0部の塩化メチレン200部溶液に、2－(2－アセトキシエチル)－2－(2－プロペニル)シクロペンタノン(21) 42.0部を塩化メチレン136部に添加した溶液を0℃で滴下し、室温で30分撹拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残留物を、この残留物に対して50重量倍用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン：ジエチルエーテル＝20：1)を用いて精製し、式(22a)及び(22b)で表される異性体混合物を46.6部得た。

シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて、n－ヘキサン／ジイソプロピルエーテル＝4／1を展開溶媒として、69mm展開したときのR<sub>f</sub>値は、0.32(異性体11)と0.41(異性体12)であった。

次いで、実施例9と同様の擬似移動層型クロマト分離装置を使用し、実施例9と同様の運転条件にて定常状態に達した後、ジアステレオマー混合物の分離を行った結果、強吸着成分に富む液体の抜き出し口からは、光学純度96% eeの光学活性体(異性体11)が得られた。一方、弱吸着成分に富む液体の抜き出し口からは、光学純度98% eeの光学活性体(異性体12)が得られた。

得られた各異性体の物性データを以下に示す。

(異性体11の物性データ)

EI-MS : m/z 268 (M<sup>+</sup>)

FT-IR (Nujol) ; 3060、2980、2950、2930、2870、1755、1738、1640、1450、1375、1300、1270

、1185、1140、1130、1120、950、915  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) ; 1.27–1.71 (m, 12H)、  
2.00 (m, 1H)、2.01–2.16 (m, 2H)、2.17–2.39  
(m, 1H)、3.75–3.79 (m, 2H)、4.14–4.20 (m, 3  
H)、5.03–5.10 (m, 2H)、5.90 (ddd, 1H)、

旋光度:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.10^\circ$  ( $c=5.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(異性体12の物性データ)

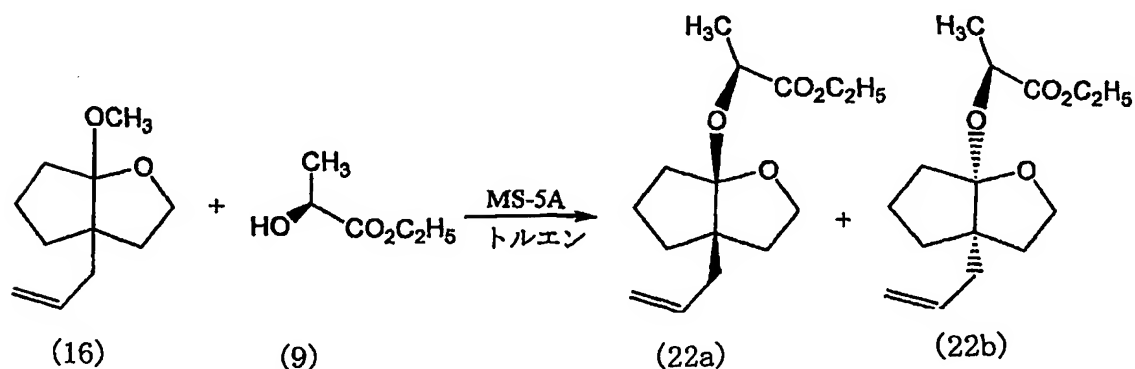
EI-MS:  $m/z$  268 ( $\text{M}^+$ )

FT-IR (Nujol) ; 3065, 2970, 2960、2880、175  
5、1740、1645、1455、1365、1310、1275、1190  
、1125、1045、915  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) ; 1.26–1.75 (m, 12H)、  
1.93–1.96 (m, 2H)、2.21–2.28 (m, 2H)、3.78  
–3.86 (m, 2H)、4.15–4.20 (m, 2H)、4.37–4.3  
8 (m, 1H)、5.02–5.09 (m, 2H)、5.91 (ddd, 1H)

旋光度:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74.75^\circ$  ( $c=8.85$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

実施例11 5-(2-プロペニル)-1-((1S)-エトキシカルボニルエ  
トキシ)-2-オキサビシクロ[3, 3, 0]オクタン[(22a), (22b  
) ] の製造



(S) - (−) - 乳酸エチル (9) 10.6部と、モレキュラーシーブ (MS

ー5A) 18.2部を無水トルエン184部に加えた。次いで、この混合物に、1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(16) 18.2部を室温で加えて7時間還流した。この際、還流管内にメタノールを吸着する性質をもつモレキュラーシーブ(MS-4A)を364部充填し、該還流管に生成したメタノールを吸着させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残留物を段数9段のミニスルーザー(東科精機株式会社製)を用いて減圧蒸留した。始めに、未反応の化合物(9)を回収し、次に未反応の化合物(16)を回収した。その後、ジアステレオマー混合物の蒸留による分離を行なった。蒸留条件を以下に示す。

〈未反応の化合物(16)の回収条件〉

オイルバス温: 140℃

釜内温: 110℃

塔頂温度: 50.4℃/1.0mmHg

還流比: (還流量)/(留出量) = 10/1 (重量比)

〈異性体混合物の分離条件〉

オイルバス温: 164℃

釜内温: 132℃

塔頂温度: 104.6℃/1.0mmHg

還流比: (還流量)/(留出量) = 30/1 → 70/1 → 600/1 → 1200/1 に順次還流比を変化させた。

留出成分は、異性体13と異性体14との混合物であった。

(留出量: 還流量)の重量比で表した還流比が、(1:30)、(1:70)、(1:600)及び(1:1200)のそれぞれの場合における、留出成分のガスクロマトグラフィーによる分析結果を第2表に示す。

第2表

	還流比 1:30	還流比 1:70	還流比 1:600	還流比 1:1200
異性体13	40	35	25	5
異性体14	40	65	75	95

第2表より、式(22a)及び(22b)で表される化合物のジアステレオマー混合物(異性体13及び異性体14)を減圧蒸留することにより、ジアステレオマーの一方のみ(本実施例では、異性体14)を選択的に単離することができることがわかった。また、還流比を高くすればするほど、より選択的に異性体14のみを蒸留することができることも分かった。

得られた異性体13及び14のEI-MS、FT-IR、<sup>1</sup>H-NMR及び旋光度を測定した結果、異性体13は先に得た異性体11と同じ化合物であり、異性体14は先に得た異性体12と同じ化合物であった。

#### 実施例12 2-オクタノール(光学異性体混合物)の光学分割

##### (1) 光学活性な1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ

##### [3.3.0]オクタンの製造

実施例9で得た1-[(1S)-エンド]-(-)-ボルニルオキシ]-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンの方のジアステレオマー(R<sub>f</sub>値が大きい方のもの)300部を無水メタノール3000部に溶解し、そこへ、PPTSを30部加えて、12時間還流した。反応液を室温まで冷却した後、炭酸カリウムを60部加え15分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製して、目的物を166部得た。収率92%。

##### (2) 1-(2-オクチルオキシ)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンのジアステレオマー混合物の製造

反応器に、無水トルエン870部、2-オクタノールの光学異性体混合物54部、モレキュラーシーブ(MS-5A)80部、及び(1)で得た1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン80部を室温に加え、全容を攪拌しながら5時間還流した。この際には、メタノールの吸着能を有するモレキュラーシーブ(MS-4A)を160部詰めた還流管を反応器に取り付け、反応系から生成するメタノールを除去しながら反応を行なった

。反応終了後、反応液を濾過して濾液を減圧濃縮することにより、目的とする 1-(2-オクチルオキシ)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンジステレオマー混合物を 117 部得た。収率 95%。

このものの構造は、FT-IR、<sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR スペクトルを測定することにより確認した。

#### (3) 1-(2-オクチルオキシ)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンジステレオマー混合物の分離

上記(2)で得た 1-(2-オクチルオキシ)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンジステレオマー混合物 110 部を、上記実施例 9 と同様の擬似移動層型クロマトグラフィーの手法により、それぞれのジステレオマーに分離した。

定常状態に達した後、前記異性体混合物の分離を行なった結果、強吸着成分に富む液体の抜出口からは、光学純度 96% ee の光学活性体（異性体 15）が得られた。一方、弱吸着成分に富む液体の抜出口からは、光学純度 98% ee の光学活性体（異性体 16）が得られた。生産性は、異性体 15 の場合が 0.5 g/h であり、異性体 16 の場合が 0.45 g/h であった。

#### (4) 光学活性 2-オクタノールの単離

得られた一方のジステレオマー（異性体 15）175 部を、無水メタノール 4000 部に溶解させ、ピリジニウムパラトルエンスルホネート（PPTS）16 部を加えて、12 時間還流させた。反応液を室温まで戻した後、炭酸カリウム 20 部を加えて 15 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1）で精製して、目的物である光学活性 2-オクタノールを 95 部（収率 94%）と、1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン 108 部を得た（収率 96%）。

他方のジステレオマー（異性体 16）についても、上記と同様の操作を行うことにより、他方の光学活性 2-オクタノール（収率 94%）が得られた。ま

た、同時に 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタンを回収した (収率 95%)。

得られた光学活性 2-オクタノールの旋光度を以下に示す。

(S) - (+) - 2-オクタノール  $[\alpha]^{25}_D = +10.0^\circ$  (c = 1, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

(R) - (-) - 2-オクタノール  $[\alpha]^{25}_D = -10.0^\circ$  (c = 1, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

得られた光学活性 2-オクタノールの旋光度は文献値とよく一致しており、2-オクタノールの光学分割をすることができたことがわかった。

### 産業上の利用可能性

本発明によれば、アルコール等の光学異性体混合物を簡便な方法で光学分割でき、かつ、汎用性が高い光学分割剤となり得る新規な 1-アルコキシ-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物が提供される。

本発明によれば、分子内に不斉炭素原子を有するアルコール等を簡便に光学分割することができる光学分割剤 (2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物) が提供される。

本発明によれば、入手容易なシクロペンタノン化合物とアルコール化合物を反応させるという簡便な方法により、本発明の 1-アルコキシ-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物を収率よく製造することができる。

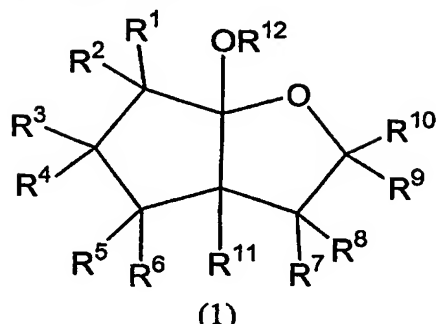
本発明の製造方法によれば、本発明化合物を収率よく、かつ短工程で製造することができる。

本発明の擬似移動層型クロマトグラフィーを用いるジアステオレマー混合物の分離方法によれば、高い光学純度の光学活性体 (ジアステレオマー) を、効率的かつ連続的に得ることができる。また、広い範囲の溶剤を溶離液として使用することができ、一般性及び汎用性に富むものである。また、本発明の蒸留法によるジアステレオマー混合物の分離方法によれば、高い光学純度の光学活性体 (ジアステレオマー) を、効率的かつ連続的に得ることができる。

本発明のアルコールの光学分割方法によれば、アルコールの光学異性体混合物を簡便かつ確実に分離することができる。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式 (1)

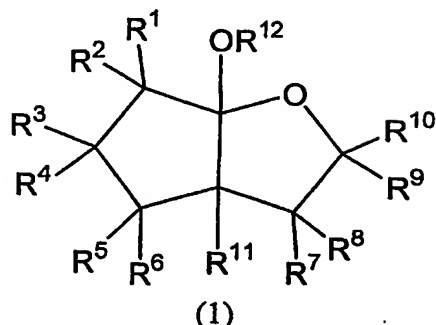


〔式中、 $R^1 \sim R^{10}$  はそれぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 20 のアルキル基を表し、 $R^{11}$  は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリーロキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよいアルケニル基を表し、 $R^{12}$  は、置換基を有していてもよい炭化水素基（ただし、 $R^{11}$  が置換基を有していてもよいアルケニル基の場合は、 $R^{12}$  はキラルである。）を表す。〕で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物。

2.  $R^{12}$  が、置換基を有していてもよいキラルな 2 級炭化水素基である請求項 1 記載の 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物。

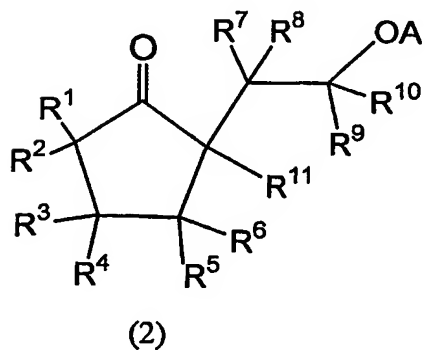
3.  $R^{12}$  が、橋架け構造を有するキラルな 2 級炭化水素基、又はアルコキシカルボニル基で置換されたキラルな 2 級アルキル基である請求項 1 記載の 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物。

## 4. 式 (1)



〔式中、 $R^1 \sim R^{10}$  はそれぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基を表し、 $R^{11}$  は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリーロキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよいアルケニル基を表し、 $R^{12}$  は、置換基を有していてもよい炭化水素基（ただし、 $R^{11}$  が置換基を有していてもよいアルケニル基の場合は、 $R^{12}$  はキラルである。）を表す。〕で表される2-オキサビスクロ[3.3.0]オクタン化合物の少なくとも1種からなる光学分割剤。

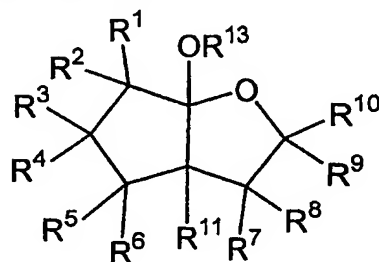
## 5. 式 (2)



〔式中、 $R^1 \sim R^{11}$  は前記と同じ意味を表し、Aは水素原子又は水酸基の保護

基を表す。) で表されるシクロペンタノン化合物と、式： $R^{1,2}OH$  (式中、 $R^{1,2}$  は前記と同じ意味を表す。) で表される光学活性アルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする、前記式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物の製造方法。

6. 式 (3)



(3)

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$  は前記と同じ意味を表し、 $R^{1,3}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物と、式： $R^{1,2}OH$  ( $R^{1,2}$  は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする、前記式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物の製造方法。

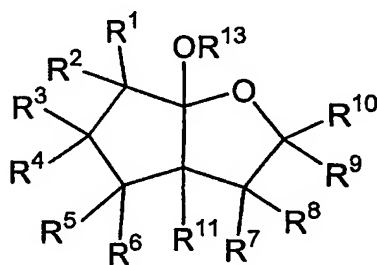
7. 請求項 1～3 のいずれかに記載の式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物のジアステオマー混合物を、擬似移動層型クロマトグラフィーにより、それぞれのジアステレオマーに分離することを特徴とする、前記式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物のジアステレオマー混合物の分離方法。

8. 請求項 1～3 のいずれかに記載の式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物のジアステオマー混合物を蒸留することにより、それぞれのジアステレオマーに分離することを特徴とする、前記式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物のジアステレオマー混合物

の分離方法。

9. 請求項1～3のいずれかに記載の式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程と、

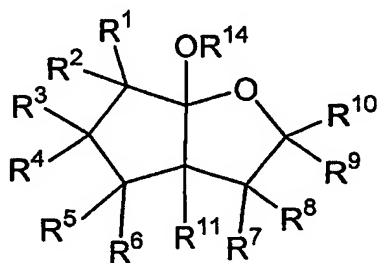
分離したジアステレオマーと、式： $R^{13}OH$  ( $R^{13}$ は前記と同じ意味を表す。)で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより、式(3)



(3)

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ は前記と同じ意味を表し、 $R^{13}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物を得る工程と、

前記式(3)で表される化合物と、式： $R^{14}OH$  ( $R^{14}$ は、不斉炭素原子を有する(置換基を有していてもよい)炭化水素基を表す。)で表されるアルコールの光学異性体混合物とを酸触媒の存在下に反応させることにより、式(4)



(4)

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ 及び $R^{14}$ は前記と同じ意味を表す。)で表される化合物のジアステレオマー混合物を得る工程と、

得られたジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程と、

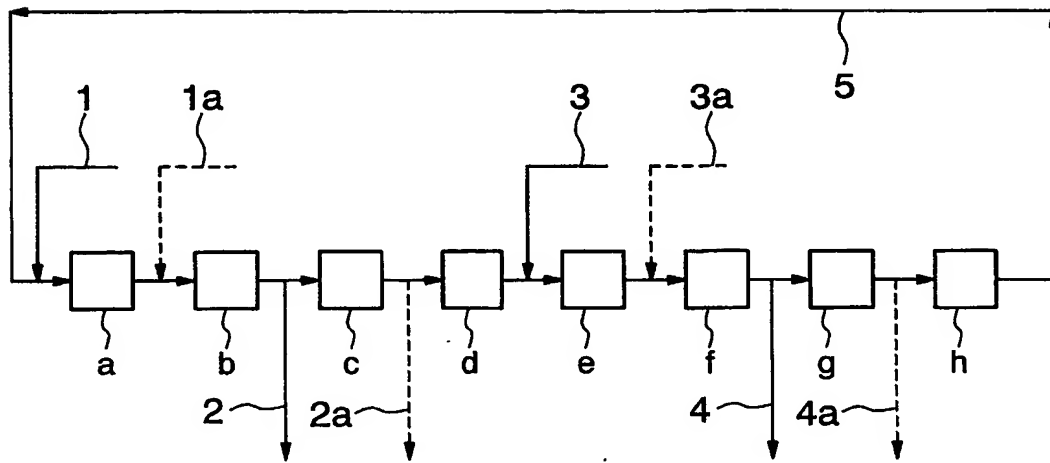
分離したジアステレオマーと、式： $R^{1\ 5} OH$  ( $R^{1\ 5}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより、式： $R^{1\ 4} OH$  で表される光学活性アルコールを得る工程とを有する、式： $R^{1\ 4} OH$  ( $R^{1\ 4}$  は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールの光学分割方法。

10. 前記式 (4) で表される化合物のジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程が、該ジアステレオマー混合物を擬似移動層型クロマトグラフィーにより、それぞれのジアステレオマーに分離するものである請求項9に記載のアルコールの光学分割方法。

11. 前記式 (4) で表される化合物のジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程が、該ジアステレオマー混合物を蒸留することにより、それぞれのジアステレオマーに分離するものである請求項9に記載のアルコールの光学分割方法。

12. 前記分離した式 (4) で表される化合物のジアステレオマーと、式： $R^{1\ 3} OH$  ( $R^{1\ 3}$  は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより、式： $R^{1\ 4} OH$  ( $R^{1\ 4}$  は前記と同じ意味を表す。) で表される光学活性アルコール及び前記式 (3) で表される化合物を単離し、単離した式 (3) で表される化合物をアルコールの光学分割剤として再利用することを特徴とする請求項9～11のいずれかに記載のアルコールの光学分割方法。

第1図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10643

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D307/935, C07C29/74, 31/125, C07B57/00//C07M7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D307/935, C07C29/74, 31/125, C07B57/00//C07M7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02/72505 A1 (Nippon Zeon Co., Ltd.), 19 September, 2002 (19.09.02), (Family: none)	1-12
X	FELDMAN, Ken S., "Intramolecular bicyclization of hydroxypentynyliodonium triflate derivatives to furnish cyclopentane lated tetrahydrofurans: the first examples of cyclopentene formation following alkoxide addition to alkynyliodonium salts", Tetrahedron Letters, Vol.39, No.19, 1998, pages 2911 to 2914; in particular, compounds 4, 6a, c	1, 5, 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 September, 2003 (30.09.03)

Date of mailing of the international search report  
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10643

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEITUCH, Johannes, "The addition of 2-oxido-2-cyclopenten-1-ylum to some olefins and dienes in 2,2,2-trifluoroethanol", European Journal of Organic Chemistry, Vol.14, 2001, pages 2707 to 2718; in particular, compound 5	1,5,6
X	FENSTERBANK, Louis, "Variations on radical cascades of vinyl radicals generated from (bromomethyl) dimethylsilyl propargyl ethers", Tetrahedron, Vol.52, No.35, 1996, pages 11405 to 11420; in particular, compounds 22, 23	1,5,6
X	DANIEWSKI, Andrzej Robert, "Baeyer-Villiger oxidation of (3aS and 3aR, 7aS)-1,2,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-7a-methyl[1H]indene-1,5-diones. Synthesis of a chiral synthon for total synthesis of 14<SYM98>-estrone", Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Chemistry, Vol.37, No.7-8, 1989, pages 277 to 281; in particular, compounds 10 to 12	1,5,6
X	DANIEWSKI, Andrzej Robert, "A new route to a chiral synthon for the total synthesis of estrone", Synthesis, Vol.8, 1987, pages 705 to 708; in particular, compounds 10 to 12	1,5,6
X	MORTON, Douglas R., "Molecular photochemistry. XXVII. Photochemical ring expansion of cyclobutanone, substituted cyclobutanones, and related cyclic ketones", Journal of the American Chemical Society, Vol.92, No.14, 1970, pages 4349 to 4357; in particular, compound 36	1,5,6
A	NEMOTO, Hisao, "A new alkenyl ether giving acetal with stereospecific manner", Tetrahedron Letters, Vol.35, No.42, 1994, pages 7785 to 7788	1-12
A	EP 565969 A1 (CHEMIE LINZ GASELLSHAFT M.B.H.), 20 October, 1993 (20.10.93), Full text & JP 6-25208 A Full text	1-12

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D307/935, C07C29/74, 31/125, C07B57/00  
//C07M7/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D307/935, C07C29/74, 31/125, C07B57/00  
//C07M7/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 02/72505 A1 (日本ゼオン株式会社) 2002.09.19, ファミリーなし	1-12
X	FELDMAN, Ken S., " Intramolecular bicyclization of hydroxyphenylnyliodonium triflate derivatives to furnish cyclopentane related tetrahydrofurans: the first examples of cyclopentene formation following alkoxide addition to alkynyliodonium salts", Tetrahedron Letters, Vol.39, No.19, 1998, p2911-2914, 特に化合物 4, 6a, c	1, 5, 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 30.09.03

国際調査報告の発送日 28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
安藤 倫世



4 P 3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	LEITUCH, Johannes, "The addition of 2-oxido-2-cyclopenten-1-ylum to some olefins and dienes in 2,2,2-trifluoroethanol", European Journal of Organic Chemistry, Vol.14, 2001, p2707-2718, 特に化合物 5	1, 5, 6
X	FENSTERBANK, Louis, "Variations on radical cascades of vinyl radicals generated from (bromomethyl)dimethylsilyl propargyl ethers", Tetrahedron, Vol.52, No.35, 1996, p11405-11420, 特に化合物 2 2, 2 3	1, 5, 6
X	DANIEWSKI, Andrzej Robert, "Baeyer-Villiger oxidation of (3a S and 3aR, 7aS)-1,2,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-7a-methyl[1H]indene-1,5-diones. Synthesis of a chiral synthon for total synthesis of 14<SYM98>-estrone", Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Chemistry, Vol.37, No.7-8, 1989, p277-281, 特に化合物 1 0 - 1 2	1, 5, 6
X	DANIEWSKI, Andrzej Robert, "A new route to a chiral synthon for the total synthesis of estrone", Synthesis, Vol.8, 1987, p705-708, 特に 1 0 - 1 2	1, 5, 6
X	MORTON, Douglas R., "Molecular photochemistry. XXVII. Photochemical ring expansion of cyclobutanone, substituted cyclobutanones, and related cyclic ketones", Journal of the American Chemical Society, Vol.92, No.14, 1970, p4349-4357, 特に化合物 3 6	1, 5, 6
A	NEMOTO, Hisao, "A new alkenyl ether giving acetal with stereospecific manner", Tetrahedron Letters, Vol.35, No.42, 1994, p7785-7788	1-12
A	EP 565969 A1 (CHEMIE LINZ GASELLSHAFT M.B.H.), 1993.10.20, 全文 & JP 6-25208 A 全文	1-12